

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE CLEARANCE FREIEN WASSERS
NACH ORALER WASSERBELASTUNG
BEI SCHWANGEREN

Annemarie Gnädiger-Mezger

1976

Mainz 1975

Aus der Frauenklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

(Direktor: Prof. Dr. V. Friedberg)

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE CLEARANCE FREIEN WASSERS

NACH ORALER WASSERBELASTUNG

BEI SCHWANGEREN

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Annemarie Gnädiger-Mezger

aus Ludwigsburg

Mainz 1975



Fachbereichsdekan: Professor Dr. Langendorf

Referent: Professor Dr. Schmidt

Korreferent: Professor Dr. Hepp

Tag der mündlichen Prüfung: 5.5.1976

Inhalt

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. WASSER- UND ELEKTROLYTHAUSHALT AUSSERHALB DER SCHWANGERSCHAFT	3
Natriumstoffwechsel	4
Kaliumstoffwechsel	5
Dynamik der Körperflüssigkeiten	5
Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes	6
Regulation durch extrarenale Einflüsse	7
Regulation durch intrarenale Einflüsse	9
III. DIE NIERENFUNKTION	10
Harnbildung	11
Funktionsprüfungen der Niere - das Clearanceprinzip	14
IV. DER WASSER- UND ELEKTROLYTHAUSHALT IN DER SCHWANGERSCHAFT	17
Veränderungen im Wasserhaushalt während der Schwangerschaft	17
Elektrolythaushalt	20
Veränderungen des Serum-Natriums	21
Veränderungen des Serum-Kaliums	21
Die Ödemneigung in der Schwangerschaft	23
Hormonale Einflüsse auf den Wasserhaushalt	24
Die Nierenfunktion in der Schwangerschaft	25
Morphologische Veränderungen	25
Funktionsprüfungen	26
Clearance und Gravidität	27
Partialfunktionen	28
V. BEDEUTUNG DER OSMOTISCHEN UND DER FREIEN WASSERCLEARANCE	30
VI. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	33
VII. METHODIK	35
Ermittlung der Plasma- und Harnosmolarität	35
Versuchsablauf	38
Aufarbeitung	39
VIII. ERGEBNISSE	41
Verhalten des Harnminutenvolumens	41
Verhalten der Clearance des freien Wassers (CH_2O)	44
Verhalten der Osmoclearance	51
Verhalten der Natriumclearance	52
Ergebnisse der statistischen Auswertung	53
IX. DISKUSSION	54
X. ZUSAMMENFASSUNG	61
Literaturverzeichnis	I

Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. EINLEITUNG

Während einer Schwangerschaft sind fast alle Organfunktionen der Frau gegenüber der Norm verändert. Dies trifft in besonderem Maße für Wasser- und Elektrolythaushalt der Schwangeren zu.

Die Ursachen für die Entstehung der Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt in der Schwangerschaft sind nach wie vor nicht ausreichend geklärt. Die Erkenntnis, daß es während der normalen Schwangerschaft regelmäßig zu einer Flüssigkeitsretention kommt, vor allem aber auch die Tatsache der pathologischen Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt in diesem Zeitabschnitt waren Gegenstand zahlreicher experimenteller und klinischer Untersuchungen. Die bisherigen Arbeiten haben gezeigt, daß mehrere Faktoren an diesen Veränderungen teilhaben, die sich vor allem im letzten Trimenon bemerkbar machen (1, 12, 17, 26, 27).

Als durchschnittliche Gewichtszunahme bis zum Ende der Tragzeit der Graviden müssen etwa 11 kg angenommen werden. Diese Zahl geht jedoch über das hinaus, was Uterus und Fruchtteile ausmachen. Durch Messung der Flüssigkeitsräume durch zahlreiche Autoren (29, 30, 31, 41, 45) ist eine Zunahme der extrazellulären Flüssigkeit nachgewiesen, die intravasal sowie interstitiell gespeichert wird, was klinisch zu manifesten Ödemen führen kann. Man nimmt an, daß dabei sowohl eine veränderte Wasserbindungsfähigkeit des interzellulären Gewebes, eine erhöhte Kapillarpermeabilität, eine relative Verminderung des Serumeiweißgehaltes

sowie ein erhöhter Venendruck in der unteren Körperhälfte eine Rolle spielen. Veränderte Clearancewerte der Niere deuten auf eine Anpassung an die Bedingungen während der Schwangerschaft zumindest einiger ihrer Partialfunktionen hin.

Vom gesunden Menschen wird peroral in großen Mengen zugeführtes Wasser in Form eines hypotonen Urins (Wasserdurese) im Verlauf einiger Stunden wieder ausgeschieden, indem die freie Wasserclearance ansteigt, die Harnfixsumme aber gleichbleibt (5, 6, 35, 37).

Es interessierte nun, ob bei einem aktuellen oralen Wasserangebot bei Schwangeren ebenfalls ein gegenüber dem nichtschwangeren Zustand verändertes Verhalten der Wasserretention vorliegt.

Um diese Frage zu prüfen, wurden zwei Kollektive - Nichtschwangere und gesunde Schwangere im letzten Schwangerschaftsdrittel - einer oralen Wasserbelastung unterzogen und im Verlauf mehrerer Stunden ihre Harnausscheidung, die freie Wasserclearance, die osmotische Clearance sowie weitere Parameter gemessen.

II. WASSER- UND ELEKTROLYTHAUSHALT AUSSERHALB DER SCHWANGERSCHAFT

Das Wasser ist einer der wichtigsten Bestandteile des lebenden Organismus. Wichtige lebensnotwendige Vorgänge finden in wässriger Lösung statt. Die Körperflüssigkeiten bestehen nicht aus reinem Wasser, sondern aus Lösungen von verschiedenen organischen und anorganischen Bestandteilen (Elektrolyte). Deshalb sind Wasser- und Elektrolytstoffwechsel untrennbar miteinander verbunden.

Das Gesamt-Körperwasser, das etwa 55-60 % des Körpergewichts beträgt, läßt sich in einen Intrazellulärraum (IZR), der 40 % des Körpergewichts ausmacht, und einen Extrazellulärraum (EZR), 20 % des Körpergewichts, unterteilen (38).

Der EZR wiederum besteht aus dem Plasmavolumen (5 % des Körpergewichts) und dem interstitiellen Raum. Zwischen diesen drei Räumen besteht ein Fließgleichgewicht; ständig finden Austauschvorgänge zwischen ihnen statt. Diese funktionelle Einteilung wurde deshalb unternommen, weil die Elektrolytzusammensetzung von EZR und IZR völlig verschieden ist. So überwiegen in der extrazellulären Flüssigkeit Natrium (s. u.) und Cl^- . Andere Ionen (Kalium, Calcium, Phosphat u.a.) sind nur in geringer Konzentration vorhanden. Dagegen stehen im IZR die Kalium- und Phosphationen im Vordergrund. Obwohl die ionale Zusammensetzung der EZF und der IZF so verschieden ist, besteht in beiden Räumen der gleiche osmotische Druck. Unter Osmolarität versteht man die Mol-Konzentration gelöster

Teilchen in 1 l Lösung. Die Osmolarität bezieht sich also nicht auf die freien Valenzen, sondern auf die Anzahl der gelösten (=osmotisch wirksamen) Teilchen; sie ist also unabhängig von der Größe und Beschaffenheit der Moleküle, jedoch abhängig von der Anzahl der Moleküle des gelösten Stoffes in 1 l Lösung. 1 l Plasma hat die Osmolarität von ca. 290-300 mOsmol. Alle Lösungen dieser Osmolarität werden als dem Plasma isotone Lösungen bezeichnet.

Natriumstoffwechsel

Natrium ist das wichtigste Kation der extrazellulären Flüssigkeit. Der Tagesbedarf wird mit Werten zwischen 0,4-4 g angegeben (90). Die tägliche Aufnahme dagegen beträgt meist 3-4 g oder 120-170 mÄq (89). Der Gesamtbestand an Natrium im Organismus beträgt 56-75 g (90 % im EZR, 10 % im IZR) (41).

Die Plasmakonzentration von Natrium beträgt 135-155 mval. Die Natrium-Ausscheidung geschieht fast ausschließlich durch die Niere. Nach GAMBLE wird, auf einen sauren Harn von pH 5,4 und eine Urinmenge von 1500 ml/24 Std. bezogen, eine Menge (38) von ca. 3 g ausgeschieden. Eine schnell verfügbare Regulation des Natrium-Spiegels geschieht durch Natrium-Verschiebung in das Zellinnere oder umgekehrt. Die Regulation auf längere Sicht dagegen übernimmt hauptsächlich die Niere. Die Niere kann sich durch Einsparen von Natrium in weiten Grenzen einer verminderten Zufuhr anpassen. Es ist bekannt, daß die Natrium-

Ausscheidung bei Natrium-freier Ernährung auf sehr kleine Werte zurückgehen kann (90).

Kaliumstoffwechsel

Kalium ist vor allem intrazellulär vertreten. Der Plasma-Kalium-Spiegel beträgt normalerweise 3,1-5,5 mval/l. Die tägliche Zufuhr beträgt etwa 3-4 g bzw. 75-100 mval und liegt beträchtlich über dem Minimalbedarf. Dies ist jedoch nötig, denn einmal geht über den Verdauungstrakt ständig Kalium verloren (0,4 g täglich). Zum anderen besteht in der Niere, über die 90 % des Kaliums ausgeschieden werden, für Kalium im Gegensatz zu Natrium kein so fein regulierter renaler Konservierungsmechanismus. Bei Kalium armer Kost kann die Ausscheidung die Zufuhr überschreiten und so zu einer negativen Bilanz führen (89).

Dynamik der Körperflüssigkeiten

Wie schon erwähnt, findet zwischen den einzelnen Flüssigkeitsräumen ein ständiger Austausch statt. Zellmembran und Gefäßwand können nämlich in ihrer Eigenschaft als semipermeable Membran durch Osmose, hydrostatischen Druck und aktiven Transport überwunden werden. Intra- und extravasaler Raum sind durch die Kapillarwand voneinander getrennt. Diese ist für Wasser und echt gelöste Substanzen (Salze, Zucker) durchlässig, nicht aber für Kolloide (Eiweiß). Die Plasma-

proteine haben die Eigenschaft, Wasser an sich zu binden. Dadurch entsteht der sog. kolloid-osmotische nach STARLING oder onkotische Druck nach SCHADE, der verhindert, daß Flüssigkeit dem hydrostatischen Druck entsprechend ins Interstitium abgepreßt wird. Da der Druck in den Kapillaren von der arteriellen zur venösen Seite hin abfällt, besteht normalerweise bereits ein gewisser Flüssigkeitsaustausch: am arteriellen Ende strömt etwas Flüssigkeit aus, da dort der hydrostatische Druck den onkotischen leicht übersteigt; am venösen Ende dagegen ist der onkotische Druck höher, es wird daher Flüssigkeit in die Kapillare gezogen. Jede Änderung dieses Kräfteverhältnisses (venöse Stauung, Erhöhung der Kapillarpermeabilität, Änderung des onkotischen Druckes) muß zu entsprechenden Flüssigkeitsbewegungen aus dem Gefäß heraus oder in das Gefäß hinein führen. Diese Vorgänge spielen u.a. bei der Ödementstehung eine Rolle (89). Um ein Gleichgewicht zwischen den einzelnen Flüssigkeitsräumen zu gewährleisten, sind aber nicht die eben besprochenen, lokal wirksamen Vorgänge vorhanden, sondern übergeordnete Regulationsmechanismen, die für das lebensnotwendige Gleichgewicht im Körper sorgen.

Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes

Der Organismus ist bestrebt, sowohl die Zusammensetzung der Ionen (Isoionie) als auch diejenige von Wasser und

gelösten Teilchen zueinander (Isotonie) möglichst konstant zu halten.

Er verfügt zur Aufrechterhaltung dieser Homöostase über differenzierte übergeordnete Regelsysteme, die

- a) extrarenaler Art
b) intrarenaler

sind (nach KAUFMANN (54)).

Regulation durch extrarenale Einflüsse:

Hier kommt hormonellen Substanzen, die außerhalb der Niere gebildet werden, jedoch in der Niere wirksam sind, eine große Bedeutung zu.

a) Das Antidiuretische Hormon ADH (97)

Es wird im Zwischenhirn gebildet und hat seinen Angriffspunkt am distalen Tubulus. Die Wirkungsweise von ADH besteht darin, daß es in seiner Anwesenheit die Permeabilität für Wasser am distalen Tubulus und den Sammelröhren erhöht. Auf diese Weise kann osmotisch freies Wasser aus den Tubuli und den Sammelröhren in das (in diesem Bereich hypertone) Nierengewebe herausdiffundieren. Damit wird eine Konzentrierung des Harns erreicht, es wird ein hypertoner Urin ausgeschieden. Wenn kein ADH auf die Niere einwirkt, sind die distalen Tubuli und die Sammelröhren für Wasser undurchlässig; dadurch wird die Rückdiffusion von osmotisch freiem Wasser verhindert und folglich ein hypotoner Urin ausgeschieden (Wasserdiurese).

Nach CAUER und HENRY (39) erfolgt die Steuerung der ADH-Sekretion durch Rezeptoren im linken Vorhof, die auf Füllungsänderung ansprechen (Volumenrezeptoren). Diese Volumenregulation spielt z.B. bei akuten Blutverlusten eine große Rolle: durch die Verminderung des Blutvolumens wird über die Volumenrezeptoren eine vermehrte Ausschüttung von ADH und Aldosteron bewirkt, so daß durch eine gesteigerte tubuläre Reabsorption in der Niere die Wasser- und Natriumausscheidung gehemmt und dadurch das Plasmavolumen aufgefüllt wird.

Nach VERNEY (96) geschieht die Steuerung hauptsächlich durch Osmorezeptoren im Zwischenhirn, die auf veränderte osmotische Konzentration im Blut ansprechen und so die ADH-Sekretion beeinflussen (Osmoregulation). Anstieg bewirkt ADH-Ausschüttung und umgekehrt.

b) Aldosteron

Das Aldosteron wird bekanntlich in der NNR gebildet. Wie man heute weiß, wird die Aldosteronproduktion vom Renin-Angiotensin-Mechanismus kontrolliert. Im sog. juxtaglomerulären Apparat der Niere existieren Volumenrezeptoren, die auf Veränderung des extrazellulären Volumens, auf Natriummangel und auf Änderung der Nierendurchblutung ansprechen und mit einer Reninfreisetzung antworten. Als Folge davon bildet sich Angiotensin, das wiederum die Aldosteronproduktion steigert. Aldosteron bewirkt eine verstärkte

Rückresorption von Natrium im distalen Tubulus im Austausch gegen Kalium und H^+ . Außer dieser indirekten auf Aldosteron hat Angiotensin wahrscheinlich noch eine direkte renale Wirkung, die in einer Antinatriurese und Antidiurese besteht (89).

Regulation durch intrarenale Einflüsse:

Die Homöostase des Wasser- und Elektrolythaushaltes wird auch mit Hilfe intrarenaler Faktoren aufrechterhalten. So konnten KAUFMANN, NIETH und SCHLITZER (55) zeigen, daß in einer unter erhöhter Umwelttemperatur auftretenden Antidiurese und Antinatriurese der ADH- und der Aldosteron-Mechanismus keinen Einfluß haben. Dasselbe stellten PABST und THRON (72) während Kältediurese bei Hunden fest. Diese Vorgänge lassen sich mit Durchblutungsänderungen im Markbereich der Niere erklären, die sich auf die Rückresorption von Wasser und Natrium auswirken.

Das wichtigste Kontrollorgan zur Erhaltung einer konstanten Zusammensetzung der extrazellulären Flüssigkeit ist die Niere. Gegenüber ihrer Rolle können Haut, Darm und Lunge als Ausscheidungs- und Kontrollorgane vernachlässigt werden.

III. DIE NIERENFUNKTION

Die Tatsache, daß der Harn durch die Nieren ausgeschieden wird, war bereits GALEN bekannt. 1822 stellten PREVOST und DUMAS bei Tierversuchen fest, daß die Harnstoffkonzentration im Blut nach Entfernen beider Nieren steil ansteigt. Weiterhin weiß man schon lange, daß das Aufhören der Harnausscheidung (Anurie) unter einem schweren Krankheitsbild (Urämie) zum Tode führt.

BÄLINT (4) faßt die Funktion der Nieren unter folgenden Punkten zusammen:

1) Ausscheidungsfunktion (Exkretion):

Damit erfüllt die Niere die Aufgabe, Abfallprodukte oder überflüssige Produkte des Stoffwechsels auszuschcheiden (z.B. Harnstoff). Es gibt Substanzen, die von der Niere nur ausgeschieden werden, wenn sie eine bestimmte Konzentration im Plasma überschritten haben, die sog. Schwellensubstanzen (z.B. Glucose). Andere Stoffe dagegen werden auch bei niedriger Plasmakonzentration ausgeschieden = Nichtschwellensubstanzen (z.B. Kreatinin und Harnstoff).

2) Homöostatische Funktion

Die Wichtigkeit dieser Funktion wurde schon oben besprochen. Die Niere kann die Zusammensetzung und das Volumen des Harns variieren und sorgt auf diese Weise für Isoosmose, Isoionie, Isohydrie und Isovolämie.

3) Kreislaufregulierende Funktion

4) Endokrine Funktion

Harnbildung

Die Harnbildung erfolgt im Prinzip durch folgende Vorgänge:

1) Filtration 2) Resorption 3) Sekretion.

Durch die obengenannten Schichten des Glomerulums wird der sog. Primärharn abgepreßt (Filtration), der ein Ultrafiltrat des Blutes darstellt; d.h. er ist frei von den korpuskulären Elementen des Blutes und (nahezu) frei von Eiweiß. Ansonsten sind in ihm aber alle im Blut gelösten Substanzen in gleicher Konzentration enthalten.

Die Nieren eines gesunden Erwachsenen bilden pro Tag etwa 180 l Primärharn, der 26 val (etwa 600 g) Natrium, 0,9 val Kalium (etwa 35 g) u.a. enthält.

Die Menge Endharn, die dann schließlich ausgeschieden wird, beträgt im Durchschnitt aber nur 1000-15000 ml pro Tag. Und von den Elektrolyten des Primärharns erscheint im Endharn nur ein kleiner Bruchteil. So werden mit dem Harn pro Tag hauptsächlich ausgeschieden:

Organische Substanzen:		Anorganische Substanzen:	
Harnstoff	30-40 g	NaCl	10-15 g
Harnsäure	0,5-1 g	P ₂ O ₅ (als Phosphate)	3-4 g
Kreatinin	0,5-2,5 g	Sulfate, Chloride, Urate u.a.	8-10 g

u.a. (aus: LULLIES (67)).

Die glomeruläre Filtrationsrate ist weithin unabhängig von Änderungen der Endharnausscheidung. Sie ist zwar eine nicht absolut konstante Größe. So unterliegt sie einem Tag-Nacht-Rhythmus und ist außerdem altersabhängig. Außerdem kann bei vermindertem Herz-Minutenvolumen oder starkem Absinken des Blutdrucks das Glomerulumfiltrat absinken. Für diejenigen Vorgänge jedoch, welche die Zusammensetzung und Menge des Endharns variieren, um eine Konstanterhaltung der Körperflüssigkeiten zu gewährleisten, ist der tubuläre Apparat verantwortlich.

So erfährt der Primärharn bei seinem Durchgang durch die Tubuli weitgehende Veränderungen, sowohl im Bezug auf die Zusammensetzung als auch die Menge. Aus dem glomerulären Filtrat werden beim Durchgang durch die Tubuli Elektrolyte, Wasser und andere Substanzen entsprechend ihrer Konzentration im Plasma teils passiv (Osmose, Diffusion), teils aktiv (Rückresorption) zurücktransportiert. Einige Stoffe (Ammoniak, H^+ , organische Säuren) werden zusätzlich noch sezerniert.

Im proximalen Tubulus werden über 90 % des filtrierte Natriums aktiv rückresorbiert; dieser Rückresorption folgen passiv etwa 80 % des Wassers im gleichen Verhältnis nach. Außerdem werden hier Cl und der größte Teil an Kalium, Calcium, Magnesium, Sulfat, Glucose u.a. rückresorbiert. Die Tubulusflüssigkeit bleibt während des ganzen Verlaufs des proximalen Tubulus isoton, sie behält also den gleichen osmotischen Druck wie das Ultrafiltrat bzw. das Plasma.

Diese Phase der Wasser-Reabsorption ist vom Hydrationsgrad des Organismus unabhängig, besteht also sowohl beim hydropischen als auch beim hydropenischen Organismus. Deshalb nennt man sie nach SMITH: obligate Wasser-Reabsorption. (93)

Den Konzentrierungsvorgang der Tubulusflüssigkeit kann man durch das sog. Gegenstromprinzip erklären (58). Die treibende Kraft ist der aktive Natriumtransport aus dem aufsteigenden Teil der HENLE'schen Schleife ins Interstitium (bzw. Blutbahn). Dadurch wird Wasser aus dem absteigenden Teil der HENLE'schen Schleife herausgezogen. Dieser Konzentrationseffekt verstärkt sich durch das Gegenstromsystem um ein Vielfaches. Dieses Prinzip konnte von WIRZ durch Mikropunktionen der Niere nachgewiesen werden. Eine andere Methode zur Untersuchung tubulärer Transportvorgänge ist die stop-flow-Technik, die auch an der menschlichen Niere angewendet werden kann (87).

Im aufsteigenden Teil der HENLE'schen Schleife, gegen die Nierenrinde zu, ist der Harn wieder isotonisch und wird sogar hypotonisch. Im distalen Tubulus erfolgt eine weitere Natrium-Reabsorption, die aber nicht von einer Wasser-Reabsorption gefolgt ist. Seine endgültige Konzentration erhält der Harn erst durch osmotischen Wasserentzug in die hypertone Umgebung hinein. Diese Vorgänge, die bei Wasser- und osmotischer Diurese eine wesentliche Rolle spielen, werden an anderer Stelle ausführlich besprochen.

Funktionsprüfungen der Niere - das Clearanceprinzip

Die Leistung der Niere kann nicht an der gebildeten Harnmenge gemessen werden, sondern besteht vielmehr in der Konzentrierungsarbeit, indem sie Stoffe in höherer Konzentration als im Plasma im Urin ausscheidet. Um quantitativ die Ausscheidungsfunktionen der Niere zu erfassen, gibt es den Begriff der Clearance, die ein geeignetes Maß für die exkretorische Funktion der Niere ist.

REHBERG fand 1926 erstmals eine Methode zur quantitativen Bestimmung des Glomerulusfiltrats mit Kreatinin (76). Der Begriff Clearance (= Klärwert) wurde von MÖLLER, MC INTOSH und VAN SLYKE 1928 bei Untersuchungen über die Harnstoffausscheidung geprägt (69).

Man versteht unter der Clearance einer Substanz (z.B. Harnstoff, Kreatinin, Elektrolyte) diejenige Plasmamenge, welche die pro Zeiteinheit im Urin ausgeschiedene Substanz enthält, d.h. die Anzahl ml Plasma, die pro Minute durch die Niere von einer bestimmten Substanz "geklärt" werden. Das kann in der sog. Clearanceformel ausgedrückt werden:

$$C = U/P \cdot V \text{ ml/min}$$

U = Urinkonzentration)
P = Plasmakonzentration) des jeweiligen Stoffes
V = Harnminutenvolumen

Als praktisches Beispiel sei die Harnstoff-Clearance genannt:

$$Cl_H = \frac{450 \text{ mg \% (U)} \cdot 2 \text{ ml/min (V)}}{15 \text{ mg \% (P)}} = 60 \text{ ml/min.}$$

Diese Zahl bedeutet aber nicht, daß tatsächlich 60 ml Plasma von dieser Substanz völlig befreit wären. Die Clearance bezieht sich vielmehr auf eine virtuelle Plasmamenge, d.h. es wird pro Minute eine Harnstoffmenge im Urin ausgeschieden, die 60 ml Plasma entspricht. Die Clearancebestimmung als Funktionsprüfung der Niere hat in den letzten Jahren immer mehr an praktischer Bedeutung gewonnen. Durch Clearanceuntersuchungen mit verschiedenen Substanzen läßt sich die Nierenfunktion in ihre Partialfunktionen zerlegen, was aufschlußreicher ist als Pauschalbeurteilungen.

Nach BÄLINT bestehen folgende Vorteile des Clearanceverfahrens (5):

- 1) Der Clearancewert ist von der augenblicklichen Plasmakonzentration^{u)} abhängig.
- 2) Die Ausscheidung sämtlicher Substanzen kann in derselben Einheit, nämlich Volumen "gereinigten" Plasmas, angegeben werden.
- 3) Die Ausscheidung verschiedener Substanzen kann leicht verglichen werden.
- 4) Da die Harn- bzw. Plasmakonzentration desselben Stoffes im Zähler bzw. Nenner der Clearanceformel vorhanden ist, müssen bei der chemischen Analyse nicht die Absolutwerte der Konzentrationen, sondern nur ihr Verhältnis bestimmt werden.
- 5) Aus der Clearance gewisser Substanzen können wichtige Schlüsse auf einzelne Nierenfunktionen (z.B. glomeruläre Filtration, renale Durchblutung) gezogen werden.

Die Inulinclearance gibt Aufschluß über die Menge des glomerulären Filtrates (Glomeruläre Filtrationsrate, GFR). Denn Inulin ist eine Substanz, die in den Glomeruli mit dem Ultrafiltrat in den Primärharn übergeht und von der nichts rückresorbiert und nichts sezerniert wird. Sie beträgt normalerweise etwa 110-130 ml/min (86). Zahlreiche andere Untersucher kamen zu gleichen Ergebnissen (12,14,62,30,22).

Die PAH-Clearance ist ein Maß für die Nierendurchblutung und für die sekretorische Leistung der Tubuli. PAH (para-Aminohippursäure) wird nämlich bei einmaliger Passage durch die Niere und durch zusätzliche Sekretion in den Tubuli vollständig aus dem Plasma entfernt. Sie beträgt normalerweise 600 ml/min. BRANDSTETTER und SCHÜLLER fanden $584 \pm 93,4$ ml/min (12), BUTTERMANN $624,36 \pm 97,70$ ml/min (14).

Bei geeigneter Labortechnik läßt sich die Clearance jeder Substanz errechnen, die renal verarbeitet wird, so z.B. organische Substanzen wie einzelne Aminosäuren, anorganische Ionen, Isotopen, markierte Substanzen und auch Körperwasser.

IV. DER WASSER- UND ELEKTROLYTHAUSHALT IN DER SCHWANGERSCHAFT

Veränderungen im Wasserhaushalt während der Schwangerschaft:

Bereits innerhalb des menstruellen Zyklus sind geringfügige Veränderungen im Wasserhaushalt der Frau in Form leichter prämenstrueller Gewichtszunahme durch Vermehrung der interstitiellen Flüssigkeit feststellbar (80). Diese werden verursacht durch die zyklischen hormonellen Veränderungen im Reglerkreis des Zwischenhirn-HVL-Follikel-Systems, der den ovariellen Zyklus steuert. Dabei muß angenommen werden, daß die Wirkung der Steroidhormone vorwiegend prärenal in den Wasser- und Elektrolythaushalt eingreift.

Während der Schwangerschaft kommt es zu ausgeprägten Veränderungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes. Schwangere Frauen zeigen eine stärkere "Gewebsdurchsaftung" und neigen zu Ödemen. Eine Schwangere nimmt in der Gravidität mehr an Gewicht zu, als Frucht + Plazenta + Fruchtwasser ausmachen. ZANGEMEISTER (102) stellte als erster durch fortlaufendes Wiegen von Schwangeren - nach Abzug von Foetal-, Plazenta- und Fruchtwassergewicht - eine Wasserretention fest. Er konnte zeigen, daß in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft regelmäßig Wasser über Bedarf im Körper retiniert wird. SEITCHICK (91) berechnete den durchschnittlichen Wassergehalt für eine 55 kg schwere Frau mit 27,2l. Bei einer durchschnittlichen Gewichtszunahme von 10 kg in der Schwangerschaft stieg bei

seinen Untersuchungen der Wassergehalt um 7,6 l auf 34,8 l am Ende der Schwangerschaft an. Nach HELLER (41) beträgt die durchschnittliche Gewichtszunahme in der normalen Gravidität 10,68 kg. Bei DÖRING (24) werden 11 kg angegeben. Ein Überblick wird auf Abb. 1 gegeben. Zahlreiche Autoren berechneten durch Messungen der verschiedenen Flüssigkeitsräume die Volumina der Körperflüssigkeiten im Verlauf der Schwangerschaft, um herauszufinden, in welchen Flüssigkeitsräumen das Wasser vorwiegend retiniert wird.

Die intrazelluläre Flüssigkeit bleibt nach Angaben der meisten Autoren im Verlauf der normalen Gravidität und gegenüber Werten außerhalb der Schwangerschaft weitgehend konstant (28, 32, 41, 45, 80, 91).

Dagegen stellte LAMBIOTTE-ESCOFFIER (61) eine geringfügige Vermehrung der IZF fest. Diese Unterschiede scheinen aber nach FRIEDBERG (30) in den unterschiedlichen Untersuchungsmethoden zu liegen. So stellten FRIEDBERG und SEITCHIK (91) ihre Versuche mit Rhodanid bzw. Mannitol an, während LAMBIOTTE-ESCOFFIER (61) Inulin verwendete.

Demnach muß die Zunahme des Gesamtkörperwassers während der Schwangerschaft durch Vermehrung der extrazellulären Flüssigkeit bedingt sein, d.h. des intravasalen und/oder des interstitiellen Raumes. In der Tat findet im Verlauf der Schwangerschaft bis zum Geburtstermin eine deutliche Zunahme der extrazellulären Flüssigkeit statt.

Nach Abzug der foetalen Wasseranteile kann man mit einer Flüssigkeitsretention von durchschnittlich 4 l (41) bis 4,4 l (32) im extrazellulären Raum rechnen. Auch andere Autoren kamen zu den gleichen Ergebnissen (45, 47, 80).

Diese Flüssigkeitsmenge verteilt sich auf den intravasalen und den interstitiellen Raum. Das Plasmavolumen nimmt im Laufe der Schwangerschaft ab dem zweiten Drittel ständig zu und erreicht etwa 4 Wochen vor dem Geburtstermin das Maximum mit 25-30 % über dem Ausgangswert, d.h. die zirkulierende Blutmenge hat dann um ca. 1 l zugenommen (41, 1, 32). Andere Autoren geben eine Zunahme zwischen 700-1300 ml an. Dahinter bleibt die Vermehrung der korpuskulären Elemente des Blutes zurück, es entsteht eine Hydrämie oder klinisch die sog. Schwangerschaftsanämie.

Durch Abziehen der IVF-Menge von der EZF-Menge erhält man die Größe der interstitiellen Flüssigkeit. Diese nimmt demnach um 3-3,7 l zu. Im letzten Schwangerschaftsmonat nimmt das Plasmavolumen wieder geringfügig ab. Die interstitielle Flüssigkeit dagegen nimmt noch bis zum Geburtstermin weiter zu. Es tritt nämlich in den letzten Wochen vor der Geburt eine Verschiebung der Flüssigkeit vom intravasalen in den interstitiellen Raum ein. Diese hauptsächlich im interstitiellen Raum stattfindende Flüssigkeitsretention führt dann evtl. zu Ödemen.

Prozentual ausgedrückt verteilt sich das Wasser bei einer Graviden folgendermaßen: während der IZR unverändert bleibt, nimmt der extrazelluläre Raum in der Schwangerschaft um etwa 25-30 % zu (+ 4 l). Das Plasmavolumen vergrößert sich um 30 %, der interstitielle Raum um 25 % (Abb. 2).

Gedeutet wird die Vermehrung der intravasalen Flüssigkeit als eine Anpassung des Blutvolumens an die Zunahme der Gefäßstromgebiete während der Schwangerschaft (32). Hier sind in erster Linie das Hinzukommen von Placenta und Frucht, die stark gesteigerte Durchblutung des Uterus sowie die Vergrößerung des venösen Systems der übrigen Genitalorgane und der Mammae zu nennen. Außerdem findet ein weit über den Bedarf hinausgehender Flüssigkeitsaustausch zwischen Frucht und Blutkreislauf statt (32).

Elektrolythaushalt

Die Ergebnisse zahlreicher Arbeiten (64, 70) über das Verhalten der Serumelektrolyte während der Schwangerschaft sind nicht einheitlich. NEWMAN (70) gibt mit zunehmender Dauer der Schwangerschaft eine geringe Abnahme der Gesamtelektrolyte im Serum an, die etwa 5 mÄq/l beträgt. Man kann aber sagen, daß die Serumwerte in der Schwangerschaft innerhalb des Normbereiches liegen oder aber, daß sich Änderungen der Serumelektrolyte unterhalb des mit Labormethoden faßbaren Bereichs befinden. Deshalb kommt auch bei pathologischen

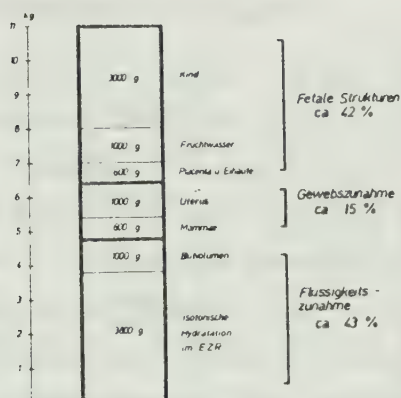


Abb. 1

Zusammensetzung der Gewichtszunahme in der Schwangerschaft
(mod. nach Döring).

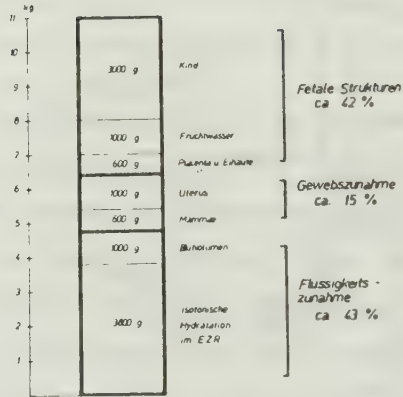


Abb. 1

Zusammensetzung der Gewichtszunahme in der Schwangerschaft
(mod. nach Döring).

Veränderungen in der Schwangerschaft der Serumelektrolytbestimmung nur wenig praktische Bedeutung zu.

Veränderungen des Serum-Natriums:

Der Serum-Natrium-Spiegel liegt nach übereinstimmenden Angaben mehrerer Untersucher in der Schwangerschaft an der unteren Normgrenze (1, 9, 21, 28, 41).

So gibt FRIEDBERG (28) einen Wert von im Durchschnitt 135 mval an. Untersuchungen anderer Autoren kamen zu dem Ergebnis, daß mit zunehmender Dauer der Schwangerschaft der Serum-Natrium-Spiegel geringgradig abnehme (13). Manche Autoren jedoch geben einen Anstieg des Serum-Natriums im Verlaufe der Schwangerschaft an.

Veränderungen des Serum-Kaliums:

Der Serum-Kalium-Spiegel ist nach Angabe mehrerer Untersucher in der Schwangerschaft etwas erniedrigt. Nach BRANDSTETTER und SCHÜLLER (13) beträgt Kalium im Serum im Durchschnitt 4,18 mval/l (3,42-4,94) gegenüber 4,23 mval/l außerhalb der Gravidität. Nach NEWMAN (70) ist Kalium mit fortschreitender Schwangerschaft deutlich erniedrigt, die niedrigsten Werte werden kurz vor dem Geburtstermin erreicht. Nach HERBINGER (42) jedoch steigt das Kalium gegen Ende der Gravidität wieder etwas an.

Auch die Anionen, HCO_3 , Cl^- , und Proteine weisen in der Gravidität etwas niedrigere Werte auf.

Da Serum-Natrium also prozentual im EZR in der Schwangerschaft ziemlich unverändert bleibt, muß der Gesamtbestand an Natrium im graviden Organismus zugenommen haben. Denn das Volumen der EZF hat sich ja vergrößert und bietet damit mehr Lösungsraum. Dieser ermöglicht die vermehrte Aufnahme von gelösten und ungelösten Stoffen, deren Bedarf in der Schwangerschaft erhöht ist. Außerdem dringt nach Ansicht mancher Autoren Natrium im Austausch gegen Kalium in die Zelle ein (41). Im Gegensatz zu dem einfacher zu beurteilenden Zustand der Wasserretention ist der Nachweis einer Natriumretention in der Schwangerschaft schwieriger. Bilanzversuche ergaben sehr unterschiedliche Ergebnisse. FRIEDBERG (27) hält nach Untersuchungen über die Wasserbindungsfähigkeit des Gewebes eine gesteigerte Natriumretention im interstitiellen Raum für wahrscheinlich. SEITCHIK (91) stellte fest, daß sich die Dichte des Körpers in der Schwangerschaft nicht verändert. Er schloß daraus, daß es in der Schwangerschaft nicht zu einer Anhäufung von Mineralien (und Eiweiß) kommt, da sonst das spezifische Gewicht ansteigen würde.

Auch über intrazelluläre Elektrolytveränderungen während der Schwangerschaft gibt es verschiedene Auffassungen. Während die einen Autoren einen intrazellulären Natriumanstieg fanden, konnten andere Autoren keinen Anstieg nachweisen.

Ebenso verhält es sich mit Kalium. BAUMANN (8) wies für Natrium im Erythrozyten einen leichten Abfall im ersten Trimenon und einen leichten Anstieg im zweiten und dritten Trimenon nach. Für Kalium fand sich ein stetiger Abfall im Laufe der Schwangerschaft.

Interessant ist auch, daß die Natriumretention in der normalen Schwangerschaft nicht von der Höhe der Salzzufuhr abhängig ist. Eine verstärkte Salzzufuhr bewirkt bei der normalen Schwangeren lediglich eine erhöhte Natrium-ausscheidung (83).

Die Ödemneigung in der Schwangerschaft:

Klinisch erkennbar sind die Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt an der Ödemneigung der Schwangeren, die sich vor allem im letzten Drittel der Schwangerschaft bemerkbar macht.

Für ihre Entstehung könnten mehrere Faktoren eine Rolle spielen. Einmal ist die Kapillarpermeabilität erhöht (1, 26, 27). Durch die Zunahme des Plasmavolumens ergibt sich eine geringe relative Verminderung des Serumeiweißgehaltes. Der vergrößerte Uterus übt auf die Beckenvenen einen Druck aus, wodurch sich der Venendruck in der unteren Körperhälfte gegenüber der Nichtschwangeren beim Stehen um 20-50 % erhöht (10, 11, 33).

In allen Stromgebieten sind während der Schwangerschaft

funktionelle Gefäßspasmen feststellbar, die unter Umständen eine Eiweißdurchlässigkeit bewirken können. Auch die Nierentätigkeit ist verändert; später folgt eine ausführliche Darstellung.

Eine große Rolle kommt der gesteigerten Wasserbindungsfähigkeit der interzellulären Grundsubstanz zu.

Hormonale Einflüsse auf den Wasserhaushalt:

Für die gesteigerte Wasserbindungsfähigkeit der interzellulären Grundsubstanz hält man die in der Schwangerschaft erheblich vermehrt gebildeten Östrogene für verantwortlich (59, 26, 32). Sie führen zu einer Depolymerisierung der in der interzellulären Grundsubstanz eingelagerten Mucopolysaccharide, welche die Wasser- und Elektrolytbindungsfähigkeit erhöht (26).

Daß es trotz des in der Schwangerschaft stark vermehrten Progesterons, das ja natriuretisch wirkt, zu keinem Natriumverlust kommt, liegt an der kompensatorisch erhöhten Aldosterausschüttung (26). Eine Vermehrung des ADH kommt, wie vielfach früher angenommen, in der Schwangerschaft nicht zustande. Man konnte sogar feststellen, daß ADH-inaktivierende Substanzen während der Schwangerschaft erheblich vermehrt sind (34, 79). Bei den Gestosen, die klinisch durch Hochdruck, Proteinurie und ausgeprägte Ödeme gekennzeichnet sind, läßt sich eine übergeordnete Regulationsstörung vermuten. Von

großer Bedeutung ist hier die sog. "glomerulo-tubuläre Imbalanz". Eine Hypovolämie, wie sie für die Gestosen charakteristisch ist, führt zu einer verminderten glomerulären Filtrationsrate, wodurch eine verstärkte Wasser- und Natriumrückresorption im Tubulus erfolgt, um ein Gleichgewicht zu wahren. Eine Filtratminderung um nur 10 % kann so zu einer täglichen Retention von 10 g NaCl führen. Die Ursachen für diese Störung sind noch nicht befriedigend geklärt.

Die Nierenfunktion in der Schwangerschaft

Die Niere stand zeitweise im Mittelpunkt des Interesses bei Versuchen um eine Erklärung der Veränderungen im Wasserhaushalt der Schwangeren. Wegen der bei schweren Gestosen ausgeprägten renalen Symptomatik (Oligurie, Albuminurie, Ödeme, Blutdruckanstieg) nahm man an, die Ursachen für diese Veränderungen müßten in der Niere liegen (102). Aufgrund dieser Tatsache existiert eine große Anzahl von Nierenuntersuchungen in der pathologischen sowie der normalen Schwangerschaft (17, 14, 29, 30, 51).

Morphologische Veränderungen:

Histologische Untersuchungen an intravital gewonnenem Biopsiematerial bieten etwa folgendes Bild: Die Glomerulumschlingen sind prall mit Blut gefüllt, der Kapselraum ist

geringfügig verengt, aber leer, und das Tubulusepithel zeigt eine leichte trübe Schwellung. Elektronenmikroskopisch sieht man intrazelluläre Veränderungen, die an schwangerschaftstypische Veränderungen in den Tubuluszellen denken lassen.

Funktionsprüfungen:

Clearanceuntersuchungen mit verschiedenen Testsubstanzen kamen bei zahlreichen Autoren im wesentlichen zu gleichen Ergebnissen. So kann man im Verlauf der Schwangerschaft ein unterschiedliches Verhalten in den einzelnen Schwangerschaftsdritteln feststellen. Bereits in der Frühschwangerschaft kommt es zu einer deutlichen Vermehrung des glomerulären Filtrates und des Nierenplasmastromes, die bis ins 2. Trimenon anhält. In der Literatur werden Steigerungsraten zwischen 10 und 30 % angegeben (14, 30, 65).

In der 2. Hälfte bis zum Ende der Schwangerschaft kehren Nierenplasmastrom und glomeruläres Filtrat allmählich zu normalen Ausgangswerten zurück. Der Zeitpunkt wird von den einen Autoren früher angegeben (14, 71) als von den anderen (u.a. 31).

Voraussetzung ist jedoch, daß die Standardtechnik der PAH- und Inulin-clearance auch in der Schwangerschaft ein geeignetes Modell darstellt. Es sind jedoch in der Schwangerschaft Stoffwechseländerungen denkbar (z.B. Azetylierung des PAH), die die Aussagekraft der Werte in Frage stellen (68a).

BRANDSTETTER und SCHÜLLER fanden dagegen keine wesentlichen Unterschiede im Vergleich zu Normalfällen im 1. Drittel der Schwangerschaft, dann zunehmend im Verlauf der Schwangerschaft einen Anstieg des Nierenplasmastromes und des glomerulären Filtrates, aber ebenfalls ein leichtes Absinken dieser Werte gegen Ende der Gravidität (12).

Diese Durchblutungsvermehrung wird durch die veränderte Hämodynamik hervorgerufen. Das Plasmavolumen steigt wie oben ausgeführt bis gegen Ende der Gravidität an, ein Ausdrück für die Anpassung an die Vergrößerung der Blutstromgebiete (Plazenta, Venen, Frucht). Die Filtrationsfraktion bleibt jedoch unverändert, da das Glomerulumfiltrat im Vergleich zum renalen Plasmafluß weniger ansteigt. Direkte Messungen der Nierendurchblutungen mit Thermoclearanceuntersuchungen bei schwangeren Tieren ließen keine echte Zunahme des Blutflusses erkennen.

Clearance und Gravidität:

Clearanceuntersuchungen in der Schwangerschaft haben nicht unbedingt die gleiche Aussagekraft wie diejenigen außerhalb der Schwangerschaft. So können schwangerschaftsbedingte Veränderungen im harnableitenden System die Ergebnisse verfälschen. Als Ausdruck einer vermehrten Arbeitsleistung des Ureters infolge erschwerten Harnabflusses kommt es, besonders gegen Ende der Schwangerschaft, zu

einer Erweiterung der Ureteren, die von KREMLING als tonogene Dilatation bezeichnet wird. Dabei ist der Harnabfluß mechanisch durch den wachsenden Uterus behindert, die Peristaltik jedoch normal erhalten (57).

Nach CHESLEY (16) hat die Körperhaltung einen deutlichen Einfluß auf den renalen Plasmafluß und die glomeruläre Filtrationsrate. So wiesen in Rücken- und Seitenlagerung durchgeführte Clearanceuntersuchungen Unterschiede von bis zu 30 % auf. Andere Autoren konnten diesen Effekt jedoch nicht bestätigen (74).

Partialfunktionen:

Veränderungen der Partialfunktionen sind durch Untersuchungen über die Ausscheidungsfunktion einzelner Stoffe bekannt geworden.

Die Ausscheidungsfunktion für Kohlenhydrate ist während der Schwangerschaft verändert, ohne daß die maximale tubuläre Kapazität für die Glukose-Rückresorption verändert wäre. Auch bei mehreren stickstoffhaltigen Verbindungen wie Aminosäuren, Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure kommt es während der Schwangerschaft zu Veränderungen.

Tabelle I

Entnommen aus:

R.C.Goodlin, Handbook of Obstetrical and Gynecological Data (40)

Nierenfunktionswerte bei Schwangeren und Nichtschwangeren		
	nichtschwanger	schwanger
Harnsäure (mg %) :	$5,0 \pm 1,2$	$3,34 \pm 0,84$
Clearance $1,73 \text{ m}^2$ (ml/min):		
Kreatinin	90-120	109-160
Inulin	$100 \pm 13,5$	145 ± 24
PAH	600	625
Ammoniak (mval/24 Std.)	20-70	30-100
Aminosäuren:		
Arginin (mg/24 Std.)		
gebunden	$23,8 \pm 0,8$	$27,9 \pm 2,3$
frei	$5,1 \pm 0,7$	$8,0 \pm 0,5$
Asparaginsäure (mg/24 Std.)		
gebunden	$107,7 \pm 14,9$	$133,5 \pm 21,9$
frei	$4,7 \pm 0,7$	$6,9 \pm 0,9$

Darüber, ob es auch bei den Vorgängen, die eine Wasserdiurese bestimmen, zu schwangerschaftsspezifischen Veränderungen kommt, ist nur wenig berichtet worden. Mit dieser Frage befassen sich die folgenden Untersuchungen.

V. BEDEUTUNG DER OSMOTISCHEN UND DER FREIEN WASSERCLEARENCE

Seit den Beobachtungen von SMITH (92), WESSON und ANSLOW (98) und ULLRICH (95) ist bekannt, daß an der Verdünnung und Konzentrierung des Endharns im distalen Nephron drei lokalisateurisch und funktionell von einander unterscheidbare Phasen beteiligt sind.

Im proximalen Tubulus kommt durch die "obligate Wasserreabsorption" (93), die passiv vor sich geht und mit einer aktiven NaCl-Reabsorption einhergeht, zu einer isotonen Volumenverminderung des Tubulusharnes auf $1/6$ der Primärharmmenge, ehe dieser in das distale Nephron eintritt. Von hier ab geht in drei Phasen die endgültige, jeweils dem Bedarf des Organismus angepaßte, Konzentration des Harns vor sich (15). In Phase eins, nach ULLRICH im aufsteigendem Schenkel der HENLE'schen Schleife lokalisiert, kommt es zu einer Verdünnung des isotonischen Harns durch aktive NaCl-Rückresorption. Bei einer Wasserdiurese wird dann die Tubulusflüssigkeit durch weitere Rückresorption osmotisch wirksamer Teilchen (zum größten Teil NaCl) immer mehr verdünnt. Der terminale Konzentrierungsvorgang findet in den Sammelrohren statt, und zwar durch eine passive Rückdiffusion von Wasser in das umgebende hypertonische Gewebe hinein. Während einer Wasserdiurese wird infolge Abwesenheit von ADH eine Rückdiffusion von Wasser verhindert.

WESSON (99) prägte den Begriff der osmolaren bzw. der freien Wasserclearance, mit dem sich dann die Untersuchungen zahlreicher Autoren beschäftigten (100, 85, 66).

Man geht dabei von der Vorstellung aus, daß der Urin aus zwei hypothetischen Teilen besteht: einmal aus einem plasmaisotonischen Anteil, zweitens aus dem Anteil Wasser, der - rechnerisch gesehen - hinzugefügt bzw. abgezogen werden muß, um einen hypotonen bzw. hypertonen Urin zu erhalten.

Die osmolare Clearance wird mit der üblichen Clearanceformel ausgedrückt:

$$C_{\text{osm}} = \frac{U_{\text{osm}} \cdot V}{P_{\text{osm}}} \text{ ml/min}$$

Sie stellt demnach das Plasmavolumen dar, das in einer Minute von osmotischen Substanzen "gereinigt" wird. Wird ein plasmaisotoner Urin ausgeschieden, so ist die osmotische Clearance gleich dem Harnvolumen. Bei der Ausscheidung eines hypotonen Urins, also im Falle einer Wasserdiurese, kommt noch der Wasseranteil dazu, der durch Rückresorption von osmotisch wirksamen Teilchen als "osmotisch freies Wasser" im Tubulus verblieben ist. Entsprechend der Clearanceformel stellt sie die Differenz von Harnminutenvolumen und osmotischer Clearance dar:

$$C_{\text{H}_2\text{O}} = V - C_{\text{osm}} \text{ ml/min}$$

Je nach Konzentration des Urins kann C_{H_2O} negative und positive Werte annehmen. FREY et al. bezeichnen die osmolare Clearance als Clearance der Harnfixasumme (CE). Es konnte gezeigt werden (35, 36, 37), daß die Nieren unter den Bedingungen einer Wasserdiurese innerhalb eines bestimmten Harnminutenvolumens eine gleichbleibende Harnfixasumme ausscheiden.

VI. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Daß während der gesamten Schwangerschaft eine Wasserretention stattfindet, ist eine von vielen Autoren bestätigte Tatsache. Darüber, wie sich die Schwangere bei einem aktuellen oralen Wasserangebot verhält, liegen jedoch nur wenige Beobachtungen vor (78, 79).

Bei gesunden Normalpersonen wird in größeren Mengen oral zugeführtes Wasser in Form eines hypotonen Urins ausgeschieden (6, 7, 18, 35). Nach Oraler Wassergabe steigt die Harnmenge etwa 45 min nach Wassergabe an, die aufgenommene Wassermenge wird innerhalb von zwei bis drei Stunden als hypotoner Urin ausgeschieden. Dies drückt sich in einer positiven freien Wasserclearance aus.

JANNEY und WALKER (49) konnten feststellen, daß die Fähigkeit, eine oral zugeführte Wassermenge auszuschcheiden mit zunehmender Dauer der Schwangerschaft abnimmt. Auch andere Arbeiten, in denen über eine orale Wasserbelastung berichtet wird (79, 46), zeigen ein vermindertes Ausscheidungsvolumen in der Spätschwangerschaft gegenüber den ersten Schwangerschaftsmonaten und Nichtschwangeren. Untersuchungen über die Osmoregulation in der Schwangerschaft dagegen kommen zu dem Ergebnis, daß diese im Verlauf der Schwangerschaft keine Unterschiede aufweist: bei osmotischer Diurese war die prozentuale Antidiurese in allen drei Trimestern gleich groß (78).

Der Frage nach dem Verhalten der normalen Schwangeren während einer Wasserdiurese nach einer oralen Wasserbelastung wurde in der vorliegenden Arbeit nachgegangen. Dabei wurde die Überlegung zugrunde gelegt, daß zu prüfen ist, ob unter den Bedingungen der Schwangerschaft der Extrazellularraum eine Pufferfunktion hat, die prärenal in dem Sinne wirkt, daß die Clearance freien Wassers entweder zeitlich verändert ist oder gegenüber der nichtschwangeren Frau quantitativ verschieden ist.

VII. METHODIK

Ermittlung der Plasma- und Harnosmolarität:

Spezifisches Gewicht:

Ein ungefähres Maß für die Osmolarität des Harns läßt sich aus der Bestimmung des spezifischen Gewichts ableiten. Das spezifische Gewicht bezeichnet das Gewicht der Volumeneinheit eines Stoffes bei bestimmter Temperatur. Im Harn ist es vom Gewicht der pro Liter gelösten Moleküle oder Atome abhängig und stellt daher ein Maß für die Konzentration aller gelösten Substanzen dar. An der Skala des Urometers, das in den Harn eingetaucht wird, kann man das spezifische Gewicht direkt ablesen, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß Urometer auf eine bestimmte Temperatur (meist 15 Grad) geeicht sind. Pro 3 Grad über der Eichungstemperatur sind 1 zur abgelesenen Zahl zu addieren, um eine korrekte Messung zu erzielen. Außerdem müssen etwaiger Eiweiß- oder Zuckergehalt ausgeschlossen werden (Teststäbchen), da Eiweiß und Zucker im Urin hohe spezifische Gewichte vortäuschen können. Es ist zu beachten, daß das Gerät frei schwimmt und daß am unteren Meniskus abgelesen wird. Das spezifische Gewicht des Urins liegt im Tagesmittel bei 1017-1020. Einzelportionen können, je nach Harnkonzentration, zwischen 1002 und 1030 liegen.

Messung des Gefrierpunktes:

Eine genaue Bestimmung der Osmolarität einer Lösung geschieht durch die Kryoskopie, die Messung des Gefrierpunktes.

Prinzip: Durch die gelösten Bestandteile wird der Gefrierpunkt einer wässrigen Lösung gegenüber dem des reinen Wassers erniedrigt. Diese Gefrierpunktserniedrigung ist direkt proportional der Zahl der gelösten Teilchen. Die Osmolarität bzw. osmotische Konzentration einer osmolaren (wässrigen) Lösung (d.h. einer Lösung, die in 1 Liter Lösungsmittel 1 Osmol gelöste Teilchen enthält und deren Gefrierpunkt $-1,86$ Grad beträgt), macht $1 \text{ Osmol/l} = 1000 \text{ mOsmol/l}$ aus (23).

Folglich ergibt sich die Osmolarität des Harnes (oder des Plasmas) in Osmol/l aus dem Quotienten des Gefrierpunkts und $-1,86$ (100,1952).

Der Gefrierpunkt wurde in den folgenden Versuchen mit dem Osmometer bestimmt.

Zu dieser Messung benötigt man 1-2 ml Flüssigkeit (Serum oder Urin), die mit der Pipette ohne Randbenetzung in ein sauberes und trockenes Gefrierröhrchen gefüllt werden. Nachdem der Rührer ins Gefrierrohr gegeben und das Thermometer mit dem Verschuß eingesetzt ist, hängt man das Röhrchen zur Vorkühlung bis 0 Grad in das Alkoholkühlbad, das auf

etwa -6 bis -7 Grad einreguliert ist. Nun wird das Röhrchen in den Luftkühlbehälter umgesetzt und unter Rühren weitergekühlt, das Thermometer sinkt weiter, bis plötzliches Hochschießen erfolgt. Der höchste Punkt, an dem das Thermometer eine Zeitlang stehen bleibt, ist der Gefrierpunkt. Die erste Messung ist jedoch ungenau; bei erneutem Kühlen läßt man das Thermometer nur bis 1 Grad unter den vorherigen Meßpunkt fallen und "impft" rasch mit einer Glaskapillare die Lösung mit einem Eiskristall. Unter erneutem Rühren steigt nun das Thermometer wieder an und zeigt diesmal den genauen Gefrierpunkt an.

Um genaue Werte zu erhalten, wird die Messung nochmals wiederholt. Bei exakter Meßweise stimmen die beiden erhaltenen Werte überein. Vorher muß der Gefrierpunkt für reines Wasser für die Zeit des Versuches mit aqua bidest geeicht werden, da er bekanntlich von der jeweiligen Außentemperatur abhängt. Dieser Wert wird dann zu dem jeweils erhaltenen Wert dazugezählt. Diese Methode hält sich im Gegensatz zu den moderneren und einfacher zu bedienenden Elektroosmometern an den tatsächlichen physikalischen Vorgang der Gefrierpunktserniedrigung.

Versuchsablauf:

Es wurden 15 gesunde Schwangere und - als Vergleichs-
kollektiv - 15 gesunde Nichtschwangere im gebärfähigen
Alter einer oralen Wasserbelastung unterzogen.

Der Schwangerschaftsverlauf war bei allen Versuchs-
personen normal. Er lag nicht über 130 mm Hg systolisch
und 90 mm Hg diastolisch. Der Zeitpunkt der Gravidität
lag zwischen der 25. und 38. Woche. Es bestanden bei
keiner Schwangeren Proteinurie oder Ödeme. Das Alter
der Untersuchten lag bei den Schwangeren zwischen 17 und
37, bei den Nichtschwangeren zwischen 16 und 43 Jahren.

Die Versuchspersonen standen unter keiner bestimmten
Diät; sie hatten vor dem Versuch weder gehungert noch
gedurstet. Die Wasserbelastung fand also unter "normalen
Alltagsbedingungen" statt (46).

Vor Versuchsbeginn wurden sie gewogen. Nach der Wasser-
zufuhr bekamen die Versuchspersonen für die Versuchsdauer
nichts zu essen und zu trinken.

Zur Berechnung der freien Wasserclearance vor der
Wasserbelastung wurde der Zeitpunkt des letzten Wasser-
lassens vor Versuchsbeginn notiert. Zu Beginn des Versuches
(Zeitpunkt 0) wurden der Versuchsperson 10 ml Blut entnom-
men zur Serumgewinnung und Urin (Nr. 0) in einem Meßglas

gesammelt. Sofort anschließend erfolgte die orale Gabe von 20 ml Flüssigkeit pro kg Körpergewicht. Es wurde ein sehr dünner, lauwarmer Pfefferminztee verabreicht, der praktisch einer Wassergabe gleichkam und von der Vp innerhalb von höchstens 30 min zu trinken war.

Von da ab wurde 4 Stunden lang alle 30 min Urin gesammelt. 1 1/2 und 3 Stunden nach Versuchsbeginn wurden nochmals jeweils 10 ml Blut zur Serumgewinnung abgenommen.

Während des Versuches hielten die Versuchspersonen körperliche Ruhe.

Aufarbeitung:

An jeder Urinportion wurden folgende Messungen vorgenommen:

- 1) Messung des spezifischen Gewichtes mit dem Urometer nach Ausschluß von Eiweiß- und Zuckergehalt.
- 2) Messung des Harnvolumens mit einem Meßzylinder und Errechnung des Harnminutenvolumens.
- 3) Ermittlung der Gefrierpunktserniedrigung gegenüber reinem Wasser bzw. des Gefrierpunktes mit dem Osmometer.
- 4) Die Berechnung der Osmolarität erfolgte durch Dividieren des Gefrierpunktes durch $-1,86$ nach der oben erläuterten Formel.

5) Aus der Osmolarität und dem Harnminutenvolumen wurde die osmotische Clearance errechnet nach der oben angegebenen Formel. Daraus ließ sich wiederum die freie Wasserclearance berechnen. Die Clearancewerte wurden auf eine Körperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$ umgerechnet nach folgender Formel:

$$\frac{\text{Clearance } 1,73 \text{ m}^2}{\text{Oberfläche}}$$

Die Körperoberfläche wurde aus Gewicht und Körpergröße nach den GEIGY-Tabellen ermittelt.

6) Den gleichen Messungen wurden die Serumproben unterzogen, die durch Zentrifugieren des abgenommenen Blutes erhalten wurden.

7) Bei allen Schwangeren und bei 5 Nichtschwangeren wurden bei jeder Urin- und Serumprobe die Elektrolyte Natrium und Kalium mit dem Flammenphotometer nach EPPENDORFF bestimmt.

8) Die Werte wurden in Tabellen einander gegenübergestellt und graphisch als Funktion der Zeit dargestellt.

9) Die statistische Sicherung erfolgte nach Berechnung der Mittelwerte, der Standardabweichung (s_x) und des mittleren Fehlers des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) mit Hilfe des Rangtestes nach Wilcoxon (19, 48).

VIII. ERGEBNISSE

Verhalten des Harnminutenvolumens

Wie zu erwarten steigt während der Wasserdiurese nach der oralen Wasserbelastung bei den Nichtschwangeren das Harnminutenvolumen beträchtlich an. Auch in der Gruppe der Schwangeren kommt es zu einem deutlichen Anstieg des Harnminutenvolumens, jedoch nicht so stark ausgeprägt wie in der Gruppe der Nichtschwangeren. Die Werte der einzelnen Zeitabschnitte sind in Tabelle II, Spalte 4 aufgeführt, in der jeweils die Mittelwerte und der mittlere Fehler des Mittelwertes dargestellt sind.

Von einem durchschnittlichen Harnminutenvolumen von 0,62 ml/min bei den Nichtschwangeren und 0,94 ml/min zum Zeitpunkt 0 kommt es zum maximalen Wert nach 90 Minuten von durchschnittlich 9,23 ml/min bei den Nichtschwangeren und 7,76 ml/min bei den Schwangeren. Danach sinkt das durchschnittliche Harnminutenvolumen in beiden Gruppen wieder fast bis zum Ausgangspunkt zurück.

Deutlicher wird dieser Verlauf in den Abbildungen 3 und 4, aus denen auch hervorgeht, daß die Osmolarität des Urins (s. auch Tabelle II) dem wachsenden Harnminutenvolumen gemäß abfällt auf den niedrigsten Wert zum Zeitpunkt der maximalen Wasserdiurese. Bei der Messung des Gefrierpunktes der einzelnen Harnportionen drückt sich dies in einer Annäherung des Gefrierpunktes an den reinen Wassers aus (s. Tabelle II).

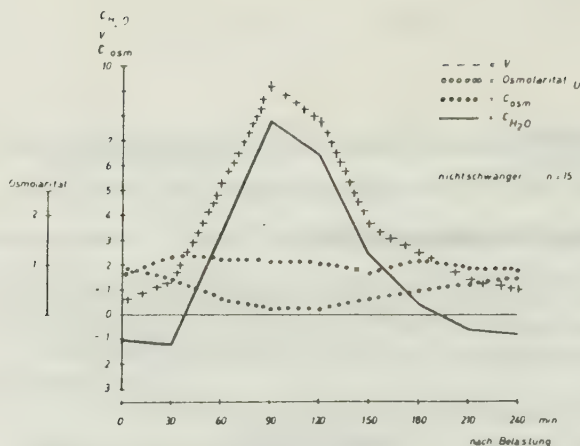


Abb. 3

Dargestellt sind Harnminutenvolumen V (ml/min), freie Wasserclearance C_{H_2O} (ml/min), osmotische Clearance C_{osm} (ml/min) und Osmolarität U bei Nichtschwangeren nach oraler Wasserbelastung mit 20 ml/kg Körpergewicht. Jeweils Mittelwerte.

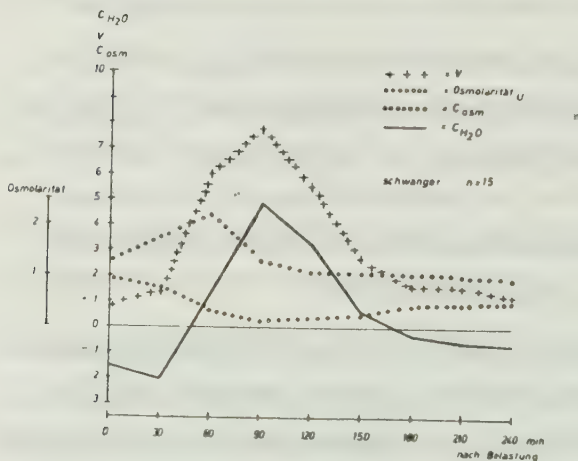
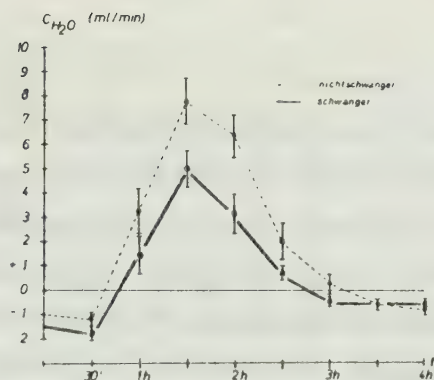


Abb. 4

Dargestellt sind Harnminutenvolumen V (ml/min), freie Wasserclearance C_{H_2O} (ml/min), osmotische Clearance C_{osm} (ml/min) und Osmolarität U bei Schwangeren nach oraler Wasserbelastung mit 20 ml/kg Körpergewicht. Jeweils Mittelwerte.



Clearance des freien Wassers bei oraler Wasserbelastung
in der Schwangerschaft (n = 30)

Abb. 5

Clearance des freien Wassers bei Nichtschwangeren
und Schwangeren nach oraler Wasserbelastung.
n = jeweils 15. Mittelwerte.

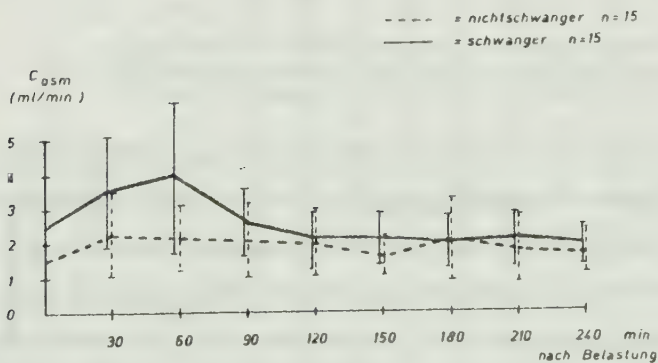


Abb. 6

Osmoclearance bei Nichtschwangeren und Schwangeren
nach oraler Wasserbelastung.
n = je 15. Mittelwerte.

In der Gruppe der Schwangeren ist der Gipfel des Harnminutenvolumens deutlich tiefer gelegen als bei den Nichtschwangeren. Das Maximum erfolgt jedoch in beiden Gruppen gleichzeitig: Wie aus den Abbildungen 3 und 4 ersichtlich, findet eine zeitliche Verschiebung des Ausscheidungsmaximums nicht statt. Nach dem Gipfel (bei 90 min) sinkt das Harnminutenvolumen in beiden Gruppen etwa parallel wieder ab.

Demnach ist zu erwarten, daß die Schwangeren bei Diurese nach aktueller Wasserbelastung insgesamt weniger ausscheiden als die Nichtschwangeren. Wie aus Tabelle IX hervorgeht, retinieren die Schwangeren mehr als die Nichtschwangeren, bezogen auf % der verabreichten Menge.

Verhalten der Clearance des freien Wassers (C_{H_2O})

siehe Tabellen V und VI, Abbildungen 3, 4 und 5 "

Auch bei der freien Wasserclearance C_{H_2O} wird in beiden Gruppen ein erheblicher Anstieg nach der oralen Wassergabe beobachtet. Von negativen Werten ausgehend steigt die C_{H_2O} in beiden Gruppen steil an, bei den Nichtschwangeren von durchschnittlich $-1,01 (\pm 0,97)$ ml/min auf $7,87 (\pm 3,68)$ ml/min; bei den Schwangeren von durchschnittlich $-1,51 (\pm 0,81)$ ml/min auf $4,89 (\pm 3,3)$ ml/min. Die Differenz beträgt demnach vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt der maximalen C_{H_2O} bei den Nichtschwangeren $8,88$ ml/min, bei den Schwangeren $6,40$ ml/min (zu ersehen in Tabelle V und VI).

Tabelle II: Mittelwerte und $\bar{x}$ N = Nichtschwangere, S = Schwangere, n = je 15

CH ₂ O ($\frac{ml}{min}$)		Cosm ($\frac{ml}{min}$)		Osmolarität		Harnminuten- volumen ($\frac{ml}{min}$)		C _{Na} ($\frac{ml}{min}$)		Zeit (min)
N	S	N	S	N	S	N	S	N	S	
-1,01±0,25	-1,51±0,2	1,66±0,38	2,41±0,33	0,89±0,04	0,85±0,04	0,62±0,16	0,94±0,15	0,41±0,14	1,15±0,18	0
-1,22±0,26	-1,79±0,26	2,52±0,34	3,39±0,43	0,71±0,08	0,77±0,05	1,22±0,2	1,41±0,15	1,07±0,3	1,46±0,23	30
3,28±1,1	1,36±0,94	2,45±0,23	3,3±0,56	0,27±0,06	0,31±0,05	5,24±0,85	5,89±0,93	0,9±0,28	1,40±0,24	60
7,87±0,95	4,89±0,85	2,25±0,3	2,59±0,23	0,08±0,01	0,13±0,02	9,23±0,91	7,76±0,85	0,64±0,14	0,76±0,07	90
6,37±0,85	3,19±0,71	2,07±0,27	2,07±0,23	0,09±0,02	0,15±0,02	7,84±0,90	5,49±0,85	0,63±0,12	0,74±0,1	120
2,01±0,67	0,67±0,28	1,76±0,15	1,98±0,19	0,26±0,05	0,25±0,03	3,59±0,73	2,72±0,34	0,39±0,07	0,79±0,12	150
0,35±0,52	-0,38±0,2	2,32±0,35	1,98±0,22	0,37±0,06	0,38±0,03	2,54±0,51	1,71±0,2	0,53±0,10	0,78±0,12	180
-0,54±0,17	-0,47±0,19	1,96±0,22	2,04±0,19	0,55±0,05	0,44±0,03	1,35±0,31	1,64±0,27	0,64±0,12	0,92±0,12	210
-0,81±0,1	-0,62±0,13	1,83±0,19	1,85±0,16	0,65±0,05	0,52±0,04	0,99±0,18	1,26±0,19	0,66±0,09	0,8±0,10	240

Tabelle III Freie Wasserclearance CH_2O (ml/min) bei Nichtschwangeren ($n = 15$)
nach oraler Wasserbelastung

Fall Zeit (min) nach Wassergabe	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
0	-0,54	-3,89	-1,58	-0,95	-0,52	-0,89	-0,22	-1,38	-1,66	-0,46	-0,01	-0,14	-0,22	-1,27	-1,44
30	-1,19	-1,79	-1,54	-0,48	-0,65	-0,19	-0,77	-1,04	-2,45	-2,05	1,12	-3,23	-1,17	-1,56	-1,34
60	3,56	3,50	4,07	5,42	3,26	8,81	-0,85	7,81	-2,01	0,83	8,86	10,30	-1,29	-1,10	-1,93
90	7,23	10,56	7,37	5,87	9,63	13,55	8,57	10,28	6,50	3,51	11,82	12,43	0,60	7,52	2,71
120	5,77	-0,06	6,94	8,27	12,44	11,32	6,34	5,03	1,17	3,76	9,19	5,33	7,33	7,47	5,34
150	0,85	-0,48	4,25	3,43	4,96	0,88	1,07	-0,68	-1,32	2,28	0,36	1,03	8,35	4,37	0,83
180	-0,66	-0,67	0,38	0,47	2,01	-0,28	2,7	-1,14	-4,15	0,93	-0,68	-0,5	4,37	2,65	-0,12
210	-0,83	-0,99	-0,83	-0,52	0,56	-1,20	0,70	-0,92	-1,34	-0,17	-0,90	-0,93	0,65	-0,79	-0,69
240	-0,81	-0,62	-0,73	-0,62	-0,55	-1,34	-0,37	-0,94	-1,62	-0,43	-0,91	-0,56	-0,31	-0,97	-1,40

Tabelle IV Freie Wasserclearance CH_2O (ml/min) bei Schwangeren (n = 15)
nach oraler Wasserbelastung

Fall Zeit (min) nach Wassergabe	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
0	-1,31	-0,29	-0,98	-2,55	-2,65	-1,51	-2,57	-1,44	-1,74	-2,91	-0,79	-1,30	-1,01	-1,22	-0,52
30	-2,06	-1,27	-2,78	-2,39	-3,69	0,59	-1,84	-1,20	-1,68	-1,91	-1,30	-2,08	-1,24	-3,13	-1,00
60	-0,72	1,69	2,62	-0,70	2,13	10,09	5,87	-1,28	0,62	-0,37	-2,99	5,58	-4,27	1,44	0,67
90	-0,09	5,98	3,62	0,07	6,86	11,16	7,19	7,13	4,62	3,46	0,25	6,46	2,10	5,97	8,62
120	1,22	6,23	-0,20	0,55	2,28	7,16	7,08	2,68	3,03	8,34	0,81	1,05	3,61	0,82	3,27
150	0,0	2,73	-1,21	1,21	-0,61	1,49	2,02	0,61	1,05	1,73	0,41	0,18	1,30	-0,80	-0,05
180	-0,33	0,06	-1,95	1,26	-1,45	-0,18	0,38	0,38	-0,16	-0,34	-1,23	-0,55	-0,45	-1,08	-0,06
210	-0,43	-0,34	-1,44	0,82	-1,47	-0,56	-0,69	0,0	-0,36	1,28	-0,71	-0,26	-0,83	-1,30	-0,88
240	-0,55	-0,34	-1,11	0,46	-1,34	-0,93	-0,70	-0,69	-0,55	0,35	-1,23	-0,55	-1,02	-0,36	-0,88

Tabelle V

Freie Wasserclearance C_{H_2O} (ml/min) bei Nichtschwangeren
(n=15) nach oraler Wasserbelastung

Zeit (min)	Summe	Mittelwert	s	$s \bar{x}$
0	-15,17	-1,01	0,97	0,25
30	-18,33	-1,22	1,01	0,26
60	49,24	3,28	4,26	1,10
90	118,15	7,87	3,68	0,95
120	95,64	6,37	3,32	0,85
150	30,18	2,01	2,60	0,67
180	5,31	0,35	2,01	0,52
210	-8,20	-0,54	0,66	0,17
240	-12,18	-0,81	0,39	0,10

Tabelle VI

Freie Wasserclearance C_{H_2O} (ml/min) bei Schwangeren
(n=15) nach oraler Wasserbelastung

Zeit (min)	Summe	Mittelwert	s	$s \bar{x}$
0	-22,79	-1,51	0,81	0,20
30	-26,98	-1,79	1,01	0,26
60	20,38	1,36	3,65	0,94
90	73,40	4,89	3,30	0,85
120	47,93	3,19	2,75	0,71
150	10,06	0,67	1,11	0,28
180	-5,70	-0,38	0,80	0,20
210	-7,17	-0,48	0,76	0,19
240	-9,44	-0,63	0,51	0,13

Tabelle VII

Osmoclearance C_{osm} (ml/min) bei Nichtschwangeren
(n=15) nach oraler Wasserbelastung

Zeit (min)	Summe	Mittelwert	s	$s_{\bar{x}}$
0	25,01	1,66	1,49	0,38
30	37,90	2,52	1,35	0,34
60	36,77	2,45	0,90	0,23
90	33,86	2,25	1,16	0,30
120	31,12	2,07	1,05	0,27
150	26,50	1,76	0,61	0,15
180	34,80	2,32	1,36	0,35
210	29,46	1,96	0,87	0,22
240	27,58	1,84	0,75	0,19

Tabelle VIII

Osmoclearance C_{osm} (ml/min) bei Schwangeren
(n=15) nach oraler Wasserbelastung

Zeit (min)	Summe	Mittelwert	s	$s_{\bar{x}}$
0	36,21	2,41	1,29	0,33
30	50,95	3,39	1,71	0,43
60	64,57	4,30	2,20	0,57
90	38,91	2,59	0,92	0,23
120	31,12	2,07	0,89	0,23
150	29,84	1,98	0,75	0,19
180	29,77	1,98	0,86	0,22
210	30,67	2,04	0,73	0,19
240	27,78	1,85	0,65	0,17

Tabelle IX: Ausgeschiedenes und retiniertes Volumen in %
der oral zugeführten Menge in 4 Stunden

Nr.	Nichtschwangere (n=15)		Schwangere (n=15)	
	ausgeschieden %	retiniert %	ausgeschieden %	retiniert %
1	78,23	21,77	40,07	59,93
2	70,64	29,36	51,66	48,34
3	97,07	2,93	42,27	57,73
4	88,2	11,80	43,52	56,48
5	114,85	0	80,64	19,36
6	136,64	0	93,16	6,84
7	72,80	27,2	71,20	28,80
8	91,38	8,62	71,13	28,87
9	67,71	32,29	75,95	28,05
10	60,11	39,89	99,77	0,23
11	99,03	0,97	39,69	60,31
12	114,34	0	60,68	39,32
13	86,07	13,93	47,43	52,57
14	98,66	1,34	60,47	39,53
15	87,61	12,39	68,32	31,68

Tabelle III und IV zeigen eine Aufstellung der Einzelwerte beider Kollektive, in der der Ablauf der einzelnen Versuche verfolgt werden kann.

Wie aus Abbildung 5 hervorgeht, ist die C_{H_2O} in der Gruppe der Schwangeren zu jedem Zeitpunkt geringer als diejenige der Nichtschwangeren. - Es erfolgt auch bei der C_{H_2O} keine zeitliche Verschiebung der Maximalwerte, sondern es waren - zumindest innerhalb der 4stündigen Versuchszeit - durchweg geringere Werte der C_{H_2O} zu beobachten.

Verhalten der Osmoclearance

siehe Abbildung 6, Tabelle VII und VIII

Demgegenüber kommt es bei der Osmoclearance (C_{osm}) während der gesamten Versuchszeit zu nur geringfügigen Veränderungen. Bei den Nichtschwangeren bleibt die C_{osm} nahezu unverändert, durchschnittlich beträgt sie zwischen 1,6 und 2,5 ml/min. Es kommt also nach der oralen Wasserbelastung zu einer reinen Wasserdiurese, die sich im Anstieg von C_{H_2O} ausdrückt; die Clearance der osmotisch wirksamen Anteile bleibt gleich. Bei den Schwangeren lassen sich geringe Veränderungen beobachten: es kommt nach 1 Stunde - 30 Minuten vor dem Maximum der C_{H_2O} - zu einem geringen Anstieg der C_{osm} um durchschnittlich 1,5 ml/min; danach sinkt sie auf den Ausgangswert und verläuft gleichbleibend. Sie liegt während der gesamten Versuchszeit im Durchschnitt über der Gruppe der Nichtschwangeren.

Verhalten der Natriumclearance

Die Werte der Na-Clearance (C_{Na}) liegen im Durchschnitt während der ganzen Versuchszeit in der Gruppe der Schwangeren höher als in der der Nichtschwangeren (s. Tabelle II, rechte Spalte).

Ergebnisse der statistischen Auswertung

Da bei den vorhandenen Gruppen von einer Normalverteilung nicht ausgegangen werden konnte, wurde der Rangzeichentest von Wilcoxon (19) angewendet, der ein verteilungsunabhängiges Verfahren darstellt.

- 1) Bezogen auf % der verabreichten Menge scheiden die Schwangeren signifikant weniger aus als die Nichtschwangeren.
- 2) C_{H2O}: Zu den Zeitpunkten 0 min, 90 min, 120 min und 150 min nach Versuchsbeginn (s. Abb. 5) wurde mittels des Wilcoxon-Rangtestes geprüft, ob zwischen den beiden Kollektiven signifikante Unterschiede bestehen (19).

Ergebnisse:	Zeitpunkt	0 min:	nicht signifikant
	"	90 min:	signifikant
	"	120 min:	signifikant
	"	150 min:	nicht signifikant

- 3) C_{osm}: Zu den Zeitpunkten 0 min, 30 min, 60 min und 90 min nach Versuchsbeginn (s. Abb. 6) wurde mittels des Wilcoxon-Rangtestes geprüft, ob zwischen den beiden Kollektiven signifikante Unterschiede bestehen.

Ergebnisse:	Zeitpunkt	0 min:	nicht signifikant
	"	30 min:	nicht signifikant
	"	60 min:	signifikant
	"	90 min:	nicht signifikant

Getestet wurde mit einem 5%igen Signifikanzniveau.

IX. DISKUSSION

Die Wasserdiurese ist dadurch charakterisiert, daß während ihres Ablaufs die Exkretion der gelösten Stoffe unabhängig von derjenigen des Lösungsmittels vor sich geht; d.h. es wird trotz zunehmender Harnmenge die gleiche Menge an gelösten Substanzen ausgeschieden. FREY und SCHIRMEISTER (35) haben dafür einen Wert von etwa 2,5 ml/min angegeben. Sie konnten an Tierversuchen mit Mäusen zeigen, daß Wasserdiuresen, die durch orale Wasseraufnahme zustande gekommen sind, in einem Harnminutenvolumenbereich bis zu 10 ml/min (umgerechnet auf den Menschen) durch reine Vermehrung der Ausscheidung des freien Wassers zustande kommen. In diesem Bereich liegt die maximale tubuläre Leistungsfähigkeit für die H_2O -Exkretion ($T_m H_2O$). Auch BALINT, FEKETE u.a. (6, 7) kamen nach Wasserbelastungsversuchen bei Hunden zu dem Ergebnis, daß die osmotische Clearance während der Wasserdiurese praktisch unverändert bleibt, während die freie Wasserclearance deutlich ansteigt. Nach LUDEMANN u.a. (66) wird bei hohen Filtrationsraten verhältnismäßig mehr Na und Wasser an das distale System geliefert, wo nach Absorption von Na das Wasser für die Exkretion während einer Wasserdiurese zur Verfügung steht.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen konnten diese Beobachtungen bestätigen. Zunächst sei auf die Gruppe der Nichtschwangeren eingegangen.

Während der Wasserdiurese nach der oralen Wasserbelastung stieg das Harnminutenvolumen erheblich an. Von einem durchschnittlichen Harnminutenvolumen von 0,62 ml/min bei Versuchsbeginn kam es zur maximalen Diurese 90 min nach Versuchsbeginn mit 9,23 ml/min, um danach innerhalb der nächsten 2 1/2 Stunden fast auf den Ausgangswert abzusinken.

Für die C_w wurde ebenfalls eine beträchtliche Zunahme beobachtet: sie stieg von negativen Werten von durchschnittlich - 1,01 ml/min auf 7,87 ml/min an, also um durchschnittlich 8,88 ml/min, während die C_{osm} nahezu unverändert blieb; sie betrug während der ganzen Versuchszeit durchschnittlich zwischen 1,6 und 2,5 ml/min. Es bestätigte sich also die oben dargelegte Tatsache, daß innerhalb eines Harnminutenvolumens bis zu 10 ml/min eine Wasserdiurese durch reine Vermehrung der Ausscheidung freien Wassers zustande kommt, die Ausscheidung der osmolaren Teilchen gleichbleibt.

Die normale Schwangerschaft führt in zahlreichen Regelkreisen, besonders aber im Wasser- und Elektrolythaushalt zu ausgeprägten Veränderungen. Die erhebliche Flüssigkeitsretention im Laufe der Gravidität, als deren Ursache sicherlich mehrere Faktoren eine Rolle spielen, ist bekannt. In den vorliegenden Untersuchungen galt das Interesse dem Verhalten der (normalen) Schwangeren während eines aktuellen Wasserangebotes in Form einer oralen Wasserbelastung. Es sollte geprüft werden, ob unter einer Wasserdiurese bei der Schwangeren ein gegenüber der Nichtschwangeren verschiedenes Verhalten

feststellbar ist und ob dies im Rahmen der bekannten Veränderungen im Wasserhaushalt zu sehen ist.

In der Gruppe der Schwangeren kam es nach der oralen Wasserbelastung ebenfalls zu einem deutlichen Anstieg des Harnminutenvolumens, der jedoch niedriger lag als im Vergleichskollektiv der Nichtschwangeren. Prozentual gesehen schieden die Schwangeren deutlich weniger aus als die Nichtschwangeren.

Die C_w zeigte ebenfalls in der Gruppe der Schwangeren einen deutlichen Anstieg während der Untersuchungszeit, der jedoch wiederum unter demjenigen der Nichtschwangeren lag.

Qualitativ verhielten sich beide Kollektive sehr ähnlich: von einem negativen Ausgangswert ausgehend stieg die C_w nach oraler Wassergabe in beiden Gruppen steil an. Beide Gruppen erreichten den Maximalwert 90 min nach Wassergabe und fielen danach in gleicher Weise wieder bis fast auf den Ausgangswert zurück; eine zeitliche Verschiebung - im Sinne einer verzögerten Ausscheidung der Schwangeren - fand also während der 4 Stunden nicht statt.

Quantitativ waren dagegen einige Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festzustellen. Die statistische Auswertung der Ergebnisse mit dem Wilcoxon-Rangtest ergab signifikant niedrigere Werte der Schwangeren zur Zeit des maximalen Wertes der C_w bei 90 min. Durch die auch in der Gruppe der Schwangeren wesentlich ansteigende Wasserdiurese ist ersichtlich,

daß auch bei den Schwangeren die Wasserdiurese durch vermehrte Ausscheidung nicht elektrolytgebundenen Wassers zustande kommt.

Die C_{Osm} wies in der Schwangerengruppe ein dem der Nichtschwangerengruppe ähnliches Verhalten auf; bemerkenswert war jedoch der signifikant höhere Wert 60 min nach Versuchsbeginn und die Tatsache, daß diese während der gesamten Versuchszeit höher als die C_{Osm} der Nichtschwangeren lag. Dem entsprach die höhere Na-Clearance, die während der ganzen Versuchszeit über den Nichtschwangeren-Werten lag.

Mehrere Autoren (49, 79, 46, 78) hatten bereits mit oralen Wasserbelastungsversuchen bei Schwangeren eine eingeschränkte Fähigkeit der Schwangeren, oral zugeführtes Wasser auszuschcheiden, festgestellt, die mit zunehmender Dauer der Schwangerschaft deutlicher zum Ausdruck kam. Nach den Ergebnissen von HYTTEN und KLOPPER (46), die ihre Untersuchungen unter normalen Alltagsbedingungen vornahmen, also ohne vorherige Salz- und Wasserbilanzierung, war diese Einschränkung so ersichtlich, daß nach Meinung der Autoren keine deutlicheren Ergebnisse durch strengere Standardisierung zu erwarten seien.

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde ebenfalls auf eine vorherige Standardisierung verzichtet, zumal ein unter gleichen Bedingungen untersuchtes Vergleichskollektiv vorhanden war.

In der Literatur finden sich nur wenige Beobachtungen über aktuelle Wasserangebote (46, 49) und keine über die freie Wasserclearance während einer Wasserdiurese.

Sicherlich sind die Ursachen der signifikant niedrigeren C_w bei den Schwangeren sowohl in renalen, vorwiegend aber wohl in extrarenalen Faktoren zu suchen. Glomeruläre Filtration und tubuläre Rückresorption scheinen auf Grund der mit der Inulin-Clearance und der PAH-Clearance erhobenen Befunde in der Schwangerschaft verändert zu sein, sie werden übereinstimmend von zahlreichen Untersuchern als erhöht angegeben: bis zur 32. Schwangerschaftswoche können beide Parameter eine Steigerung bis zu 30 % über die Norm aufweisen; gegen Ende der Gravidität kehren beide Werte fast zur Norm zurück (14, 30, 41).

Tierexperimentelle Untersuchungen (87a) ließen eine Zunahme der Nierendurchblutung in der Größenordnung, wie sie auf Grund der Clearanceuntersuchungen angenommen werden könnten, nicht nachweisen. Es wird außerdem diskutiert, ob Stoffwechselveränderungen, die mit einer Acetylierung von PAH einhergehen können, möglicherweise zu veränderten Ergebnissen führen können (68a).

Die erheblichen endokrinen Veränderungen können Einflüsse auf die Änderung renaler Partialfunktionen bewirken. So kommt es trotz der stark vermehrten natriuretisch wirkenden Gestagene zu keinem Natriumverlust durch die kompensatorisch erhöhte Aldosteronausschüttung (26). Außerdem kommt es im Verlaufe der Schwangerschaft zu einer Umkehrung des Östrogen-Gestagen-Verhältnisses: während in der Frühgravidität Progesteron dominiert, spielt in der Spätschwangerschaft das antinatriuretisch wirksame Östrogen die entscheidendere Rolle (53). Eine vermehrte

ADH-Bildung kommt, wie vielfach früher angenommen (2), während der Schwangerschaft nicht zustande. Aus Untersuchungen von ROTH und SLATER (79), bei denen während einer oral herbeigeführten Wasserdurese ADH Schwangeren und Nichtschwangeren injiziert wurde, geht hervor, daß die Schwangere ADH inaktivieren kann. Dies wird auf die für die Schwangerschaft spezifische Vasopressinase zurückgeführt, die einer Ödem-bildung entgegenwirkt (84, 34).

Die Natriumretention ist während der normalen Gravidität nicht von der Höhe der Salzzufuhr abhängig; vermehrte Salzzufuhr bewirkt lediglich eine erhöhte Natriumausscheidung (83).

Das Wasser- und Elektrolytbindungsvermögen der interzellulären Grundsubstanz ist durch die Depolymerisierung der Mucopolysaccharide (wohl unter dem Einfluß der vermehrt gebildeten Östrogene) erheblich vermehrt (26). Der Extrazellulär-raum speichert auf diese Weise in hohem Maße Natrium und Wasser im Sinne einer isotonen Hydratation. Im Intrazellulär-raum sind schwangerschaftsspezifische Veränderungen bisher nicht nachgewiesen. Der intrazelluläre Kalium- und Wassergehalt ist in der normalen Schwangerschaft nicht verändert; eine Transmineralisation findet in der Schwangerschaft nicht statt (8).

Im System des Kreislaufs kann durch die schwangerschaftsbedingte Vermehrung des Gesamtgefäßvolumens die periphere Durchblutung verändert werden. Zum Teil wird diese Vermehrung des Gefäßvolumens durch die schwangerschaftsbedingte Vermehrung der zirkulierenden Blutmenge kompensiert. Durch die Zunahme des

Plasmavolumens ergibt sich eine geringe relative Verminderung des Serumeiweißgehaltes. Gefäßspasmen konnten während der Gravidität in allen Stromgebieten beobachtet werden, die unter Umständen eine vermehrte Permeabilität bewirken könnten. Der Venendruck kann durch das Gewicht des wachsenden Uterus, der auf die Beckenvenen einen zunehmenden Druck ausübt, in der unteren Körperhälfte um 20 - 50 % erhöht sein (10,11,33). Der schwangere Uterus greift seinerseits erheblich in die Wasser- und Elektrolytbalance ein. Zum andern stellt er ein Abflußhindernis dar, was von KERR (56) in Untersuchungen über den Einfluß der Körperhaltung auf die Diurese herausgestellt wird: in Rückenlage der Schwangeren sinkt die Wasserdurese um 30 %, bedingt durch den Druck auf die Vena cava.

Geteilt sind die Meinungen über den Einfluß von Ruhe- und Aktivitätsbedingungen auf die Diurese der Schwangeren. Während KALOUSEK (52) eine der Nichtschwangeren gleiche Diurese bei körperlicher Ruhe, eine verringerte bei Aktivität (in Form von Gehen und Sitzen) feststellte, konnten andere Autoren (46, 74) keinen diuresesenkenden Effekt durch körperliche Aktivität vermerken.

Literaturverzeichnis

- 1) Albers, H.:
Normale und pathologische Physiologie im Wasserhaushalt der Schwangeren.
Thieme-Verlag, Leipzig (1939).
- 2) Abdul-Karim, R. and Assali, N.S.:
Renal function in human pregnancy.
V. Effects of oxytocin of renal hemodynamics and water and electrolyte excretion.
J. Laborat. Clin. Med. 57, S. 522 (1961).
- 3) Assali, N.S., Kaplan u.a.
Renal function studies in toxemia of pregnancy.
Excretion of solutes and renal hemodynamics during osmotic diuresis in hydropenia.
J. Clin. Invest. 32, S. 44 (1953).
- 4) Bálint, P.:
Normale und pathologische Physiologie der Nieren.
VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1969.
- 5) Bálint, P.:
Nierenclearance
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1965.
- 6) Bálint, P., A. Fekete und J. Sturcz:
Einfluß von peroral verabreichtem Wasser und Salzlösungen auf die Nierenfunktion.
Pflügers Arch. Physiol. 265, S. 23 (1957).
- 7) Bálint, P. und G. Pethes:
Isoosmotic hypervolemia and water diuresis in the dog.
Acta med. Scand. 163, S. 21 (1959).
- 8) Baumann, H.
Das Verhalten der intracellulären Elektrolyte und des Wassers im Verlauf der normalen Schwangerschaft und bei ödematosen Schwangeren beobachtet am Zellmodell des Erythrocyten.
Leug. Diss. Mainz 1973.

- 9) Bengtsson, B., Gennser, G. u. E. Nilsson:
Sodium, potassium and water content of human fetal
and maternal plasma and red blood cells.
Acta paediatr. 59, S. 192 (1970).

- 10) Bieniarz, J., Maqueda, E. u. R. Caldeyro-Barcia:
Compressions of Aorta by the Uterus in late
Human pregnancy;
I. Variations between Femoral and Brachial Artery
Pressure With Changes From Hypertension to Hypotension
Am. J. Obstet. Gynec. Bd. 95, S. 795 (1966).

- 11) Bieniarz, J., Crottogini, J.J., Curuchet, E., Romero-
Salinas, G., Yoshida, T., Poseiro, J.J. und
R. Caldeyro-Barcia:
Aortocaval compression by the uterus in late human
pregnancy; II. An arteriographic study.
Am. J. Obstet. Gynec. Bd. 100, S. 203 (1968).

- 12) Brandstetter, F. u. E. Schüller:
Die Clearanceuntersuchung in der Gravidität.
Fortschritte der Geburtshilfe und Gynäkologie IV
S. Karger, 1956 Basel

- 13) Brandstetter, F. u. E. Schüller:
Serumelektrolyte in der Gravidität.
Arch. Gynäk. Bd. 193, S. 420 (1959).

- 14) Buttermann, K.:
Clearanceuntersuchungen in der normalen und pathologi-
schen Schwangerschaft.
Arch. Gynäk. Bd. 190, S. 448 (1958).

- 15) Buchborn, E., H. Edel u. S. Anastasakis:
Zur Endokrinologie des distalen Nephrons.
I. Mitteilung: Klinische Differenzierung und Messung
der Phasen I, II und III zur Harnkonzentrierung.
Klin. Wschr. Bd. 37, S. 347 (1959).

- 16) Chesley, L. C.:
Weight changes and water balance in normal and
toxic pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynec. Bd. 48, S. 565 (1944).

- 17) Chesley, L. C.:
Kidney function in the normal and toxemic pregnant women.
Med. Clin. North America Bd. 35, S. 578 (1951).
- 18) Crutchfield, A. J. and J. E. Wood:
Urine volume and total renal sodium excretion during water diuresis.
Am. Int. Med. Bd. 28, S. 28 (1948)
- 19) Campbell, R. C.:
Statistische Methoden für Biologie und Medizin
Thieme Verlag Stuttgart 1971.
- 20) Dieckmann, W. J. and R. E. Pottinger:
Etiology of pre-eclampsia-eclampsia.
V. Extra- and Intracellular Fluid Changes and Elektrolyte Balances.
Am. J. Obstetr. Gynec. Bd. 70,2, S. 822 (1955).
- 21) Dieckmann, W. J., Pottinger, R. E. and C. M. Rynkiewicz:
Etiology of pre-eclampsia-eclampsia.
IV. Sodium chloride test for the diagnosis of pre-eclampsia.
Am. J. Obstetr. Gynec. Bd. 63, S. 783 (1952)
- 22) Dicker, S. E.:
Standard Renal Clearances in Mammals in: Modern Views on the Secretion of Urine.
ed. Winton, F.R., S. 5, London (1956)
- 23) Deutsch, E. und G. Geyer:
Laboratoriumsdiagnostik
Verlag August Steinkopf, Berlin (1969).
- 24) Döring, H.:
Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe III
Verlag Urban u. Schwarzenberg (1970)
- 25) Franken, F. H.:
Hormonelle Beeinflussung des Wasser- und Salzhaushaltes.
Dtsch. med. Wschr. Bd. 88, S. 1945 (1963).

- 26) Friedberg, V.:
Hormonale Faktoren im Wasserhaushalt der Schwangerschaft.
Arch. Gynäk. Bd. 193, S. 415 (1959).
- 27) Friedberg, V.:
Der Wasserhaushalt und die Nierenfunktion in der
normalen und pathologischen Schwangerschaft.
Thieme Verlag Leipzig (1957).
- 28) Friedberg, V.:
Untersuchungen über die Wasser- und Elektrolyt-
verteilung in der normalen und pathologischen
Schwangerschaft.
Zbl. Gynäk. I, S. 159 (1958)
- 29) Friedberg, V.:
Die Nierenfunktion in der normalen Schwangerschaft
und bei Schwangerschaftstoxikosen.
Geburtsh. u. Frauenhk. Bd. 21, S. 333 (1961).
- 30) Friedberg, V.:
Über die Clearancemethode als Nierenfunktionsprüfung
in der Schwangerschaft.
Zbl. Gynäk. Bd. 49, S. 2135 (1954).
- 31) Friedberg, V. und G. Schwanz:
Untersuchungen über die Nierenfunktion bei
Schwangerschaftstoxikosen.
Arch. Gynäk. Bd. 181, S. 44 (1951).
- 32) Friedberg, V.:
Veränderungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes
in der Schwangerschaft.
Der Anästhesist, Bd. 10, Heft 11, S. 334 (1961)
- 33) Friedberg, V., K. Martin und R. Gerteis:
Veränderungen des Venendrucks und der Nierenfunktion
bei Lagewechsel der Schwangeren.
Geburtsh. u. Frauenhk. Bd. 10, S. 809 (1974)
- 34) Friedberg, V., V. Vorherr und G. Schulte:
Adiuretinuntersuchungen während der normalen
Schwangerschaft und bei Gestosen.
Arch. Gynäk. Bd. 192, S. 488 (1960)

- 35) Frey, J. und J. Schirrmeister:
Die renale Wasserausscheidung bei oraler Aufnahme
größerer Wassermengen (Wasserdiurese).
Arch. exper. Path. Pharmac. Bd. 223, S. 117 (1954)
- 36) Frey, J. und J. Schirrmeister:
Über Besonderheiten der Filtrationsdiurese.
Arch. exper. Path. Pharmac. Bd. 223, S. 122 (1954)
- 37) Frey, J., J. Schirrmeister und H. Henning:
Die "Clearance der Harnfixasumme" (C_f) unter verschiedenen
Absonderungsarten der gesunden Nieren und ihre Beziehungen
zur renalen Wasserbelastung.
Arch. exper. Path. Pharmac. Bd. 223, S. 107 (1954)
- 39) Gamble, J. F.:
Chemical anatomy, physiology and pathology of
extracellular fluid.
Cambridge Mass.; Harvard Univ. Press. (1954)
- 40) Goodlin, R.C.:
Handbook of Obstetrical and Gynecological Data
Los Altos, California (1972)
- 41) Heller, L.:
Flüssigkeits- und Elektrolyttherapie in der Schwangerschaft.
Arch. Gynäk. Bd. 193, S. 362 (1959).
- 42) Herbinger, W. und H. Wichmann:
Die extracellulären und intraerythrocytären Elektrolyte
während der 2. Schwangerschaftshälfte.
Gynaekologie Basel, Bd. 163, S. 1 (1967)
- 43) Herold, L.:
Schwangerschaftsnier, Wasserhaushalt und Permeabilitäts-
problem.
Die Medizinische, Bd. 2, S. 1303 (1956)
- 44) Hilger, H. H., J. D. Klümper und K. J. Ullrich:
Mikroanalytische Untersuchungen über die Wasser-
und Na-Rückresorption aus den Sammelröhren der
Säugetierniere.
Pflügers Archiv, Bd. 266, S. 57 (1957)

- 45) Hutchinson, D.L., A.A. Plentl and H.C.Taylor, jr.:
The total body water and the water turnover in pregnancy studied with deuterium oxide as isotopic tracer.
J. Clin. Invest. Bd. 33, S. 235 (1954)
- 46) Hyttén, F. E. and A. J. Kloppe:
Response to a water load in pregnancy.
J. Obstetr. Gynecol. Brit. Commonw. Bd. 70, S. 811 (1963)
- 47) Hyttén, F. E. and A. M. Thomson:
Water and elektrolytes in pregnancy.
Brit. med. Bull. Bd. 24, S. 15 (1968)
- 48) Immich, H.:
Therapie - Effekte und Statistik
in: "Die Kapsel", Jan. 1971
- 49) Janney, J. C. and E. W. Walker:
Kidney function in pregnancy
I. Water diuresis in pregnancy.
J. Amer. med. Assoc. Bd. 99, S. 2078 (1932)
- 50) Jahnecke, J., J. Sökeland und A.-W. Schmidt:
Neue Untersuchungsmethoden zur Klärung von Partialfunktionen der menschlichen Niere.
Sonderdruck aus: Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Urologie; Springer-Verlag 1966
- 51) Janicek, M., F. Gazarek, Z. Krikal, K. Porst u. H. Porst:
Langfristiges Verfolgen von Diurese, Natriurese, Kaliurese nach Kochsalzbelastung bei gesunden Schwangeren, bei Schwangeren mit Spätgestose und bei Nichtschwangeren.
Zbl. Gynäk. Bd. 92, S. 1022 (1970)

- 52) Kalousek, G., Hlavacek, C., Nedoss, B. und V.E.Pollak:
Circadianrhythmus of creatinine and elektrolyte
excretion in healthy pregnant women.
Amer. J. Obstetr. Gynec. Bd. 103, S. 856 (1969)
- 53) Kaiser, R.:
Über die Änderung der Östrogen/Pregnandiol-Quotienten
im Verlauf der Gravidität.
Arch. Gynäk. Bd. 192, S. 428 (1960).
- 54) Kaufmann, W.:
Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes.
Therapiewoche Bd. 14, S. 447 (1967).
- 55) Kaufmann, W., Nieth, H. und J. C. Schlitter:
Nierenhämodynamik bei exogener Wärmebelastung
Klin. Wschr. Bd. 42, S. 39 (1964)
- 56) Kerr, M. G.:
The mechanical effects of the gravid uterus in late
pregnancy.
J. Obstetr. Gynec. Brit. Common. Bd. 72, S. 513 (1965)
- 57) Kremling, H.:
Zur Frage der Entleerungsstörungen im Harnsystem
bei Gravidität.
Geburtsh. u. Frauenhk. Bd. 12, S. 1020 (1952).
- 58) Kuhn, W.:
Haarnadelgegenstromprinzip als Grundlage der Harn-
konzentrierung in der Niere.
Klin. Wschr. Bd. 37,2, S. 997 (1959).
- 59) Kyank, H., G. Göretzlehner, D. Kühne und C.-G. Dässler:
Der Hormonhaushalt in der normalen Schwangerschaft.
Das Deutsche Gesundheitswesen (Sonderdruck) 20, S.1651 (1965).
- 60) Koranyi, A. v.:
Physiologische und klinische Untersuchungen über den
osmotischen Druck tierischer Flüssigkeiten.
Z. Klin. Med. Bd. 33,1 (1897).

- 61) Lambiotte-Escoffier, C., D. B. Moore and Howard C. Taylor jr.:
The volume of distribution of inulin, antipyrin and
radiosodium during normal and toxemic pregnancy
and during the puerperium.
Amer. J. Obstetr. Gynec. Bd. 66, S. 18 (1953)
- 62) Lanz, R. und E. Hochuli:
Über die Nierenclearance in der normalen Schwangerschaft
und bei hypertensiven Spättoxikosen, ihre Beeinflussung
durch hypotensive Medikamente.
Schweiz. med. Wschr., Jg. 85, Bd. 27, S. 395 (1955).
- 63) Lanz, R. und E. Hochuli:
Über die Nierenclearance in der normalen Schwangerschaft
und bei hypertensiven Spättoxikosen, ihre Beeinflussung
durch hypotensive Medikamente.
Schweiz. med. Wschr., Jg. 85, Bd. 27,
Schluß S. 423 (1955)
- 64) Little, B.:
Water and electrolyte balance during pregnancy.
Anaesthesiology, Bd. 26, S. 400 (1965).
- 65) Lovotti, A.:
La filtrazione glomerulare ed il flusso plasmatico renale
nella tossicosi gravidica.
Riv. Obstetr. Bd. 38, S. 323 (1956)
- 66) Ludemann, H., L. G. Raisz und H. Wirz:
Filtration rate and water diuresis in the dog.
Am. J. Physiol. Bd. 166, S. 416 (1951).
- 67) Lullies, H.:
Vegetative Physiologie I
Tropon-Verlag (1963)
- 68) Mc Manus, M.A., Riley, G.A. and J. C. Janney:
Kidney function in pregnancy III.
Water diuresis in the toxemias of pregnancy.
Amer. J. Obstetr. Bd. 28, S. 524 (1934).
- 68a) Malynsz, M., J. Girndt, G. Malynsz und B. Ochwaldt:
Die Metabolisierung von p-Aminohippurat in Nieren
von normalen Ratten und Ratten mit experimentellem
Goldblatt-Hochdruck.
Pflügers Arch. Physiol. Bd. 333, S. 156 (1972)

- 69) Möller, E., Mc Intosh, J. F. and D. D. van Slyke:
Studies of urea excretion.
II. Relationship between urine volume and the rate
of urea by normal adults.
J. Clin. Invest. Bd. 6, S. 427 (1928/29)
- 70) Newman, R. L.:
Serum elektrolyte in pregnancy, parturition and
puerperium.
Obstetr. and Gynec. Bd. 10, S. 51 (1957).
- 71) Notarbartolo, C. und R. Simonatta:
Le clearances renali nella stato puerperale.
Indagini nello stato fisiologico.
Ann. Ostet. Cinec. Bd. 84, S. 634 (1962).
- 72) Pabst, K. und H. L. Thron:
Kältediurese beim nichtnarkotisierten Hund.
Pflügers Arch. Physiol. Bd. 270, S. 585 (1960)
- 73) Pystynen, P. und P. Pankamaa:
Diurnal variations in urine excretion and sodium
and potassium excretion in healthy and toxemic
women in late pregnancy.
Acta Obstetr. Gynec. Scand. Bd. 44, S. 408 (1965).
- 74) Redd, J., Mosey, L.M. and H. G. Langford:
Effect of posture upon sodium excretion in
pre-eclampsia.
Amer. J. Obstetr. Gynec. Bd. 100, S. 343 (1968).
- 75) Rehberg, P. B.:
Studies on the kidney function I. The rate of
filtration and reabsorption in the human kidney.
Biochemical journal 20, S. 447 (1926).
- 76) Rehberg, P. B.:
Studies on the kidney function II. The excretion
of urea and chlorine analysed according to a modified
filtration-reabsorption theory.
Biochemical journal 20, S. 461 (1926)

- 77) Reissigl, H.:
Praxis der Flüssigkeitstherapie.
Urban und Schwarzenberg-Verlag, 1968.
- 78) Retzke, U. und R. Schwarz:
Untersuchungen über die Osmoregulation in der
normalen Schwangerschaft.
Zschr. ärztl. Fortbild. 64, S.1309 (1970).
- 79) Roth, K. and S. Slater:
Inactivation of vasopressin during pregnancy.
Amer. J. Obstetr. Gynec. Bd. 83, S. 1325 (1962)
- 80) Röttger, H.:
Über den Wasserhaushalt in der physiologischen
und toxischen Schwangerschaft.
I. Der Wasserhaushalt in der physiologischen
Schwangerschaft.
Arch. Gynäk. Bd. 184, S. 59 (1953).
- 81) Röttger, H.:
Über den Wasserhaushalt in der physiologischen und
toxischen Schwangerschaft.
II. Der Wasserhaushalt bei Schwangerschaftstoxikosen.
Arch. Gynäk. Bd. 184, S. 629 (1954).
- 82) Röttger, H.:
Wasserhaushalt und menstrueller Zyklus.
Arch. Gynäk. Bd. 185, S. 325 (1954).
- 83) Rupp, R.:
Über den Kochsalzstoffwechsel in der Schwangerschaft.
Zschr. Geburtsh. Bd. 95, S. 333 (1929).
- 84) Schwalm, H. und E. J. Cura:
Diurese bei der Entbindung.
Geburtsh. und Frauenhk. Bd. 26, S. 243 (1966)
- 85) Selkurt, E. E.:
Osmolar and free water clearance during hemorrhagic
shock in the dog.
Proc. soc. exp. Biol. Med. 111, S. 626 (1962b)

- 86) Schettler, G.:
Nierenfunktionsdiagnostik mit Clearance-Methoden,
Klin. Wschr. 30, S. 59 (1952).
- 87) Schmidt, A.-W., J. Jahnecke, J. Sökeland und F. Krück:
Analyse tubulärer Partialfunktionen der menschlichen
Niere mit der stop-flow-Technik.
Sonderdruck aus: Aktuelle Probleme der Nephrologie,
Springer 1966.
- 87a) Schmidt, A.-W.: Mündl. Mitteilung
- 88) Siegenthaler, W. B.:
Klinische Physiologie und Pathologie des Wasser- und
Salzhaushaltes.
Springer-Verlag Berlin 1961.
- 89) Siegenthaler, W. B. (Herausgeber):
Klinische Pathophysiologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1970)
- 90) Schütte, E.:
Wasserhaushalt und Mineralstoffwechsel.
Physiologie und Pathologie.
Arch. Gynäk. Bd. 193, S. 351 (1959).
- 91) Seitchick, J.:
Total body water and total body density of
pregnant women.
Obstetr. and Gynec. (1967).
- 92) Smith, H. W.:
Renal excretion of sodium and water.
Fed. Proc. 11, S. 701 (1952).
- 93) Smith, H. W.:
The kidney.
New York 1951
- 94) Starkenstein, E.:
Wasserhaushalt und Durststillung.
Klin. Wschr. 6, S. 147 (1927).

- 95) Ullrich, K. J.:
Aktiver Natrium-Transport und Sauerstoffverbrauch
in der äußeren Markzone der Warmblüterniere.
Pflügers Arch. ges. Physiologie Bd. 266, S. 55 (1957)
- 96) Verney, E. B.:
Absorption and excretion of water.
The antidiuretic hormone.
Lancet 2, S. 781 (1946)
- 97) Vigneaud, V. du, D. T. Gish und G. Katsoyannis:
A synthetic preparation possessing biological
properties associated with arginine-vasopressine.
J. Amer. chem. Soc. 76, S. 4751 (1954)
- 98) Wesson, L. G. and W. P. Anslow:
Excretion of sodium and water during osmotic
diuresis in the dog.
Amer. J. Physiol. 153, S. 465 (1948)
- 99) Wesson, L. G., W. P. Anslow jr. and H. W. Smith:
The Excretion of strong Electrolytes.
Bull. N. Y. Acad. Med. Bd. 24, S. 586 (1948)
- 100) Wesson, L. G.:
Electrolyte Excretion Studies.
III. Electrolyte Excretion Studies in the Dog.
Meth. Med. Res., Chicago, Bd. 5, S. 175
ed. Cercoran, A. C. Year Book Publ., Chicago 1952
- 101) Wissenschaftliche Tabellen
Geigy, 7. Auflage
- 102) Zangemeister, W.:
Die Lehre von der Eklampsie.
Hirzel-Verlag Leipzig 1926
- 103) Zollinger, U.:
Pathologische Anatomie, Band II
Thieme Verlag Stuttgart

Lebenslauf

Am 27. August 1946 wurde ich als zweites Kind des Pfarrers Manfred Mezger und seiner Ehefrau Ursula geb. Maurer in Ludwigsburg geboren.

Von 1952 bis 1956 besuchte ich die Volksschule in Pfäffingen bei Tübingen, von Frühjahr bis Herbst 1956 das Wildermuth-Gymnasium in Tübingen. Im Herbst 1956 zog ich mit meiner Familie nach Berlin, wo ich die Nordschule Berlin-Zehlendorf besuchte. Im Frühjahr 1958 erfolgte der Umzug nach Mainz, wo ich das Rabanus-Maurus-Gymnasium bis zum Abitur im Frühjahr 1965 besuchte.

Im Sommersemester 1965 begann ich mit dem Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz, wo ich 1967 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Während des Sommersemesters 1968 und des Wintersemesters 1968/69 studierte ich an der Universität Würzburg. Dezember 1970 bestand ich in Mainz die ärztliche Prüfung.

Danach arbeitete ich als Medizinalassistentin in der Universitäts-Frauen-Klinik Mainz, dem Stadtkrankenhaus Rüsselsheim (Chirurgie und Innere) und der Universitäts-Hautklinik Mainz.

Seit dem 27. August 1971 bin ich mit dem Arzt Peter Gnädiger verheiratet.

Im Oktober 1972 erhielt ich die Approbation als Ärztin.

Seit November 1972 bin ich als Wissenschaftliche Assistentin an der Universitäts-Hautklinik Mainz tätig.

